Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Knüttgen

Die südamerikanischen Hautleishmaniasen und ihre Abgrenzung nach neuen Forschungsergebnissen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Schlichting
aus Buchloe/Allgäu

1968

9682

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0020

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Knüttgen

Die südamerikanischen Hautleishmaniasen und ihre Abgrenzung nach neuen Forschungsergebnissen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Schlichting
aus Buchloe/Allgäu

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Dozent Dr. W. Kretschmar
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.J. Knüttgen

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG 1

B. EPIDEMIOLOGISCHE FAKTOREN 2

I. Phlebotomen als Überträger der Hautleishmaniasen 2
1. Geographische Verbreitung 2
2. Ökologie 3
3. Eignung als Vektoren 3

II. Säugetiere als Reservoirwirte 4
1. Enzootische Herde 4
2. Die wichtigsten Reservoirwirte und ihre Krankheitssymptome 5

III. Endemische Zonen 5

IV. Disposition des Menschen 8

C. KLINISCHE ERSCHEINUNGSFORMEN 10

I. Haut- Schleimhautleishmaniase oder Espundia 10

II. Das sogenannte Chiclero-Ulcer 12

III. Leishmaniasis tegumentaria diffusa - Disseminierte Hautleishmaniase 14

D. IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN 17

I. Resistenz 17

II. Erworbene schützende Immunität 17
1. Espundia 17
a) Klinische Beobachtungen 17
b) Versuche einer aktiven Immunisierung 18

Seite

2. Das sogenannte Chiclero-Ulcer ..... und die disseminierte Hautleishmaniase 19
a) Klinische Beobachtungen 19
b) Versuche einer aktiven Immunisierung 19
3. Kreuzimmunität 20

III. Allergische Reaktionen 21
1. Montenegro-Test 21
2. Andere intradermale Test-Reaktionen 23
3. Lytischer Serumfaktor 24
4. Serologischer Antikörpernachweis 24

E. ART - SPEZIFITÄT 26

I. Morphologie und Verhalten der Erreger in Kulturmedien 26

II. Xeno-Differenzierung 28

III. Histologisches Bild 28

IV. Temperatureffekte 29

V. Art - Beschreibung anhand klinischer Verlaufsformen 29
1. Espundia 29
2. Das sogenannte Chiclero-Ulcer 30
3. Leishmaniasis tegumentaria diffusa - Disseminierte Hautleishmaniase 30

VI. Vorgeschlagene Einteilung der Erreger der südamerikanischen Hautleishmaniasen 31

F. ZUSAMMENFASSUNG 34

G. LITERATUR 36

A. EINLEITUNG

Eine morphologische Differenzierung der Leishmanien ist nicht möglich, doch werden anhand des verschiedenartigen Krankheitsbildes seit mehr als fünfzig Jahren drei Arten unterschieden: Leishmania donovani (LAVERAN und MESNIL, 1903) als Erreger der viszeralen Leishmaniase oder Kala-Azar, die durch einen fieberhaften, generalisierten, stets mit Milz- und Lebervergrößerung einhergehenden Befall aller Organe gekennzeichnet ist und außer in den Hauptendemiegebieten der alten Welt auch in Südamerika auftritt (AMERICAN GEOGR. SOC., 1954); L. tropica (WRIGHT, 1903) als Erreger der lokalen Orientbeulen-Hauterkrankung; L. braziliensis (VIANNA, 1911) als Erreger der südamerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniase.

Während noch vor wenigen Jahren (vgl. NAUCK, 1962) L. braziliensis als alleiniger Erreger aller Formen der südamerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniase (Espundia) galt - von der nodösen über die typisch ulceröse Form bis hin zur ausgeprägt diffus-verrukösen Form - läßt sich seit einiger Zeit zumindest L. mexicana (BIAGI, a-d, 1953) als Erreger des Chiclero-Ulcer abtrennen. Im Gegensatz zur L. braziliensis-Infektion, die sich durch metastatischen Befall der Schleimhäute von Nase, Mund und Rachen auszeichnet, verläuft das durch L. mexicana verursachte Chiclero-Geschwür, das sich im typischen Fall nur am äußeren Ohr findet, gutartig und ohne Schleimhautbefall. In ihrer geographischen Verbreitung ist die L. mexicana-Infektion außerdem auf die Waldregionen von Zentralamerika, vornehmlich Mexico konzentriert. Neuerdings wird auch für das Krankheitsbild der diffusen Hautleishmaniase ein eigener Erreger, L. pifanoi (MEDINA und ROMERO, 1959) verantwortlich gemacht.

Die Frage nach der Spezifität der südamerikanischen Hautleishmaniasen ist jedoch noch nicht entschieden. Es soll daher der Versuch unternommen werden, anhand neuerer Untersuchungen zur Epidemiologie und Immunologie sowie der Beschreibung der klinischen Erscheinungsformen diejenigen Kriterien herauszuarbeiten, die zur Aufstellung der neuen Erregerarten geführt haben. Auf L. braziliensis und die südamerikanischen Haut- Scheimhautleishmaniase wird hierbei nur insoweit eingegangen, als es für die Abgrenzung notwendig ist.

B. EPIDEMIOLOGISCHE FAKTOREN

I. PHLEBOTOMEN ALS ÜBERTRÄGER DER HAUTLEISHMANIASEN

Wie bei der Espundia erfolgt die natürliche Übertragung der Erreger der südamerikanischen Hautleishmaniasen durch Phlebotomen. Nur in seltenen Fällen ist eine mechanische Übertragung durch Stechfliegen, wie Stomoxys calcitrans, möglich (LAINSON und SOUTHGATE, 1965). Den sehr seltenen Fall einer direkten Übertragung von Mensch zu Mensch berichtete GONZALO-REYES (1957): Eine Krankenpflegerin der Dermatologischen Klinik in Bogota infizierte sich an einer mit ihr sehr eng zusammenlebenden Kollegin, die Ulcerationen mit Leishmanien aufwies.

1. Geographische Verbreitung

Entsprechend dem Vorkommen der Phlebotomen beschränkt sich die Verbreitung der amerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniasen auf tropische und subtropische Gebiete. In Nordamerika ist aber die geographische Verbreitung der Phlebotomen ausgedehnter als die der bisher bekannten Leishmaniafälle: Es findet sich Ph. bigeniculatus noch in Alabama, Mississippi, bis hinauf nach North Carolina (ADDIS, 1945). Von 23 bis heute in Mexico bekannten Phlebotomen-Spezies konnten auch 6 in den USA gefangen werden; 2 davon, nämlich Ph. panamensis und Ph. diabolicus, stechen den Menschen, wie VARGAS (1953) berichtet. In Südamerika reicht die Überträgerzone nicht so auffallend über das Verbreitungsgebiet der Leishmania-Erreger hinaus (MANGABEIRA, 1942): In den argentinischen Provinzen Santiago del Estero, Jujuy und Salta sind Hautleishmaniasen sehr zahlreich und finden dort mit den Phlebotomen ihre südliche Ausbreitungsgrenze (vgl. ROMANA et al., 1946).

2. Ökologie

Die ergiebigsten Fangorte für Phlebotomen sind Baumhöhlen des immergrünen Tropenwaldes (BIAGI, 1953) und Höhlen wilder Nager (RODRIGUEZ, 1952). In diesen Schlupfwinkeln herrschen sehr stabile Temperaturen von 22 - 23 Grad Celsius und eine relative Feuchtigkeit von etwa 60 - 75 % (SCORZA und ORTIZ, 1960). Gleichen die Außenbedingungen sich an - in der Dämmerung um 6 - 8 Uhr abends und um 4 - 6 Uhr morgens - so schwärmen die nur 2 - 4 mm großen Schmetterlingsmücken in kurzen Zickzackflügen aus (PIFANO, ORTIZ und ALVAREZ, 1960).

Während der trockenen Klimaperioden nimmt die Zahl der Phlebotomen, die allgemein 42 - 45 Entwicklungstage vom Ei zum adulten Stadium benötigen, merklich ab. In Rodungsgebieten ist dabei infolge der stärkeren Schwankung des Mikroklimas die Zahl der Phlebotomen größeren Monatsschwankungen unterworfen als in den stabilen Verhältnissen der Wälder (FORATTINI, 1960 b).

In der Nähe der Wohnhäuser hat die Zahl der Phlebotomen infolge der Insektizid-Bekämpfung im Rahmen des Programmes zur Ausrottung der Malaria stark abgenommen, so daß sich der relative Anteil der L. mexicana-Infektionen - deren im Urwald lebende Überträger hiervon nicht betroffen sind - erhöht hat. Allerdings haben sich inzwischen auch Phlebotomen - Spezies und -Stämme, die man bereits für semidomestiziert gehalten hatte, aus den bewohnten Gebieten zurückgezogen (NERY - GUIMARAES, 1955).

3. Eignung als Vektoren

Über die Eignung bestimmter Phlebotomen-Spezies als Überträger ("vector efficiency") der südamerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniasen liegen nur einzelne Angaben vor, die auf eine unterschiedliche Empfänglichkeit der Phlebotomen für bestimmte Leishmania-Arten oder -Stämme hinweisen.

In Laborversuchen mit Leishmania-Stämmen, die vom Menschen isoliert worden waren, konnte COELHO (1964) Ph. longipalpis zu 46,8 % und Ph. renei zu 72,7 % mit L. mexicana infizieren. Für zwei L. braziliensis-Stämme lag die Infektionsrate von Ph. longipalpis bei 56,9 % und 82,5 % und die von Ph. renei bei 46,0 % und 89,1 %.

Unter natürlichen Bedingungen ist die Infektionsrate der Phlebotomen niedriger - so fanden BIAGI et al. (1957) bei dem L. mexicana-Überträger Ph. flaviscutellatus eine Infektionsrate von 6 % - doch immer noch hoch genug, um

auch bei geringer Dichte der Phlebotomen die Übertragung aufrecht zu erhalten (SHERLOCK und SANTOS, 1964).

Ob bestimmten Phlebotomen-Spezies eine besondere Bedeutung als Überträger der einzelnen Leishmaniasen Südamerikas zukommt, ist noch nicht im einzelnen geklärt. Keine Angaben liegen bisher für L. pifanoi vor. Nach COELHO und FALCÃO (1962) bestimmen Ph. longipalpis und Ph. renei - die auch zu den wichtigsten Überträgern der Espundia zählen - neben Ph. paraensis die Verbreitung von L. mexicana. WILLIAMS (1965) dagegen hält Ph. apicalis und Ph. cruciatus für die Hauptüberträger dieser Leishmania-Art.

II. SÄUGETIERE ALS RESERVOIRWIRTE

Die bedeutende Rolle der niederen Säuger als Reservoirwirte der Leishmanien ist seit den Arbeiten von KOJEVNIKOV (1942) sowie LATYSHEV und KRIUKOVA (1942) bekannt: Vor allem wilde Nager sind die Hauptwirte, der Mensch ist gewöhnlich Nebenwirt. Auch die südamerikanischen Hautleishmaniasen sind echte Anthropozoonosen.

1. Enzootische Herde

Neben den bekannten endemischen Herden der Leishmaniasen bestehen enzootische Herde in der Wildnis und im offenen Land, in welchen die Infektion durch Phlebotomenübertragung unter den wilden Säugern unabhängig vom Menschen und seinen Haustieren zirkuliert (HOARE, 1955). Diese Herde können zu einer Gefahrenquelle werden, wenn der Mensch zufällig dorthin gerät oder unter mehr oder weniger primitiven Bedingungen siedelt (FORATTINI et al., 1953/55). PIFANO et al. (1962) berichten von einer Epidemie mitten in einem feuchtwarmen, abgelegenen Regenwaldtal. Von 300 Menschen, die dort ohne Kontakt mit anderen Personen lebten und keinerlei Verbindung zu Leishmaniakranken hatten, infizierten sich 50. Als Infektionsquelle kam nur ein tierisches Reservoir im umgebenden Wald in Frage, dessen Feststellung allerdings nicht gelang.

Mit dem nachfolgenden wirtschaftlichen Aufstieg solcher Siedlungszonen und mit zunehmendem Wachstum der Bevölkerungszentren ändern sich die epidemiologischen Bedingungen (BARBOSA et al., 1965). Der Kontakt zu den natürlichen Reservoirwirten und Überträgern der Leishmanien kann abbrechen, so daß die

Infektion verschwindet, sofern sie nicht direkt von Mensch zu Mensch übertragen wird oder Haustiere den Platz wilder Säuger einnehmen (HOARE, 1955). So ist der Erreger der diffusen Form der Hautleishmaniase nicht selten in Hunden anzutreffen (PIFANO, 1960). Andererseits spielen Hunde als Reservoirwirte der Espundia eine geringe Rolle (FORATTINI und SANTOS, 1955/56), und auch der Versuch, L. braziliensis von 3 wilden Nagern experimentell auf Hunde zu übertragen, schlug fehl (FORATTINI, 1960 a).

2. Die wichtigsten Reservoirwirte und ihre Krankheitssymptome

Unter den natürlichen Reservoirwirten kommt einigen Nagern eine besondere epidemiologische Bedeutung zu: Den zu der Familie der Hufpfötler zählenden Agutis (Dasyprocta azarae, D. aguti; "Goldhase"), die paarweise oder in kleinen Gesellschaften in den Wäldern ganz Südamerikas, vornehmlich in den dichten Auwäldern der Ebenen, aber auch bis in Höhenlagen von 2000 m hinauf leben und nachts auf Nahrungssuche ausgehen, sowie den Pacas (Cuniculus paca guanta), die an Sümpfen, Waldrändern und einsamen Ufergebüschen in Erdhöhlen hausen und ebenfalls nachts auf die Jagd gehen. Weitere Wirte wie Heteromys zählen zu den Taschennagern und solche wie Ototylomys phyllotis zu den Baumratten (FORATTINI, 1960 a, LAINSON und STRANGWAYS, 1964).

Nach CARRERA-COBOS (1953) sind die beobachteten Ulcerationen an den Wildtieren den menschlichen Leishmanialäsionen ähnlich. Sie finden sich am Vorderkopf und Schwanz, seltener am Rumpf der Tiere. Dagegen betont HOARE (1955), daß die wilden Reservoirwirte im typischen Fall symptomlose Träger der Infektion sind. Er sieht darin einen Hinweis auf eine möglicherweise vorhandene stabile Anpassung in den enzootischen Gebieten. Auch FORATTINI (1960 a) ist der Ansicht, daß die Krankheitssymptome umso geringer sind, je höher die Anpassung von Parasit und Wirt ist.

III. ENDEMISCHE ZONEN

Espundia und Chiclero-Ulcer sind typsiche Erkrankungen des feuchtwarmen, tropischen Regenwaldes (BIAGI, 1953 d), sind jedoch auch in den subtropischen Buschgebieten anzutreffen (CARRERA-COBOS, 1953). Nur zuweilen finden sich Einzelinfektionen und endemische Herde auch weiter entfernt von Wäldern und

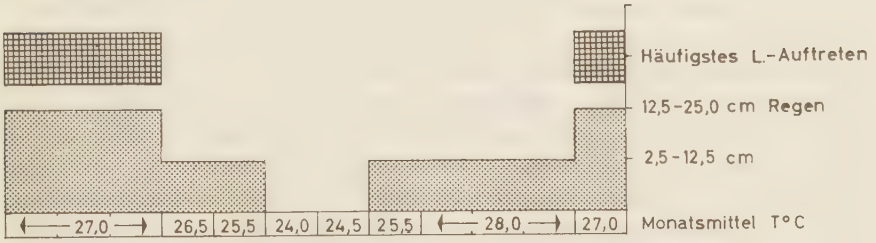
Buschgebieten (WILLIAMS et al., 1965).

In trockeneren Zonen, besonders in den West-Anden, tritt jene Form der Leishmaniase auf, bei der es nicht zu Schleimhaut- und Ohrbefall kommt und die schon von den spanischen Eroberern "mal de los Andes" genannt wurde (PESSOA, 1961). Das besondere klinische Bild der diffusen Form findet sich dagegen in äquatorialen Wäldern. Ausgesprochene Wüstengebiete - wie an der Pazifikküste - bleiben dagegen als Leishmania-Endemiegebiete ausgespart.

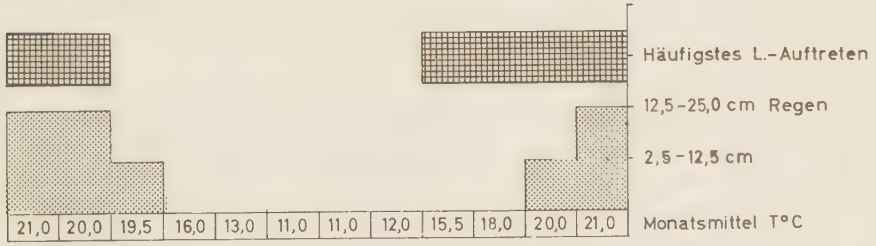
Große Höhenunterschiede in der Verbreitung - von etwa 150 m über NN bis zu 3000 m - weisen nur die Leishmaniaformen ohne Schleimhaut- und Ohrbefall auf (LEON, 1957). Den Einfluß von Temperatur und Niederschlag (vgl. AMERICAN GEOGR. SOC., 1954) auf das Vorkommen der Erkrankungen zeigt die Abbildung.

Temperatur und Regen als beeinflussende Faktoren bei Leishmaniaerkrankungen in Südamerika.

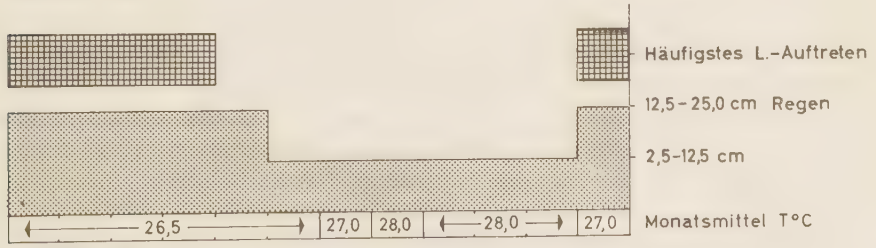
CUIABÁ / BRAS.



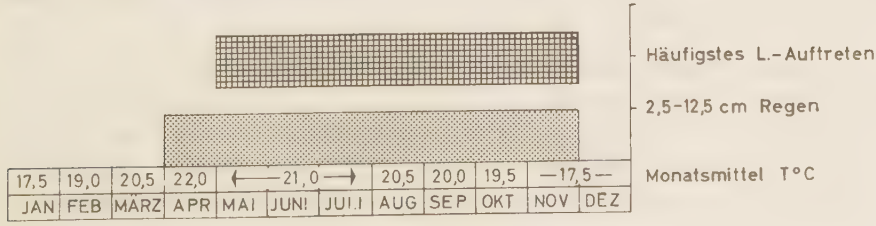
SALTA / ARGENT.



MANAUS / BRAS.



OAXACA / MEX.



IV. DISPOSITION DES MENSCHEN

Die Erkrankung an den südamerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniasen ist offensichtlich nicht an bestimmte Altersgrenzen gebunden: Von 21 L. braziliensis-Infizierten, welche ROMANA (1946) beschreibt, war der jüngste Patient 13 Monate alt und der älteste 57 Jahre. Ebenfalls kann eine L. mexicana-Infektion in jedem Lebensalter erworben werden (LAINSON und STRANGWAYS, 1963). Wenn beim Chiclero-Ulcer dennoch vorwiegend Männer zwischen 15 und 35 Jahren befallen sind (BIAGI, 1953 b), so spiegelt sich darin vor allem die Schichtung der landwirtschaftlichen Arbeitskräfte und der Eintritt ins Berufsleben mit etwa 15 Jahren wider. In Argentinien sind die Jugendlichen bereits in jüngeren Jahren mit Viehhüten beschäftigt und somit schon früher den Leishmania-Infektionen ausgesetzt (ROMANA, 1946). Auch für die südamerikanische Hautleishmaniase ohne Schleimhaut- und Ohrbefall kommen alle Altersgruppen in Betracht (GONZALO-REYES, 1957).

Ebenso wie Alter und Geschlecht ist bei allen Formen der Hautleishmaniasen auch die Rasse des Erkrankten ohne Bedeutung (ROMANA, 1946; BIAGI, 1953 b; GONZALO-REYES, 1957; LAINSON und STRANGWAYS, 1963). Die jeweilige körperliche Verfassung spielt nach LAINSON und STRANGWAYS (1963) zumindest bei Infektionen mit L. mexicana keine oder nur eine sehr geringe pathogenetische Rolle. Dagegen vertritt BIAGI (1953 d) die Ansicht, daß Frauen und Kinder im allgemeinen eine bessere Abwehranlage gegen L. mexicana besitzen. Sicher ist die Art des Berufes für die Epidemiologie wesentlich. Die Sammler der Chicle, einem Pflanzenmilchsaft, der zur Kaugummiherstellung benötigt wird, in Mexico, sind das Beispiel einer Berufsgruppe, die in besonders engen Kontakt mit Phlebotomen kommt. Sie infizieren sich ausschließlich in den Wäldern. Ihre Krankheit beginnt auffälligerweise immer zur Chicle-Sammelzeit in der Regenperiode (BIAGI, 1953 b). Nach den "Chicleros" sind die Holzfäller, Urwaldsiedler und Arbeiter beim Bau von Verkehrswegen in unerschlossenen Gebieten von L. mexicana besonders bedroht. Da auch Kaffeeplantagen, Kakao- und Maispflanzungen Gefahrenzonen sind, sprechen BIAGI et al. (1960) von einer "endemia rural", einer Endemie der ländlichen Gebiete.

Mit Nachdruck weisen auch RODRIGUEZ und PERERA-ROMERO (1961) auf die Bedeutung der Hautleishmaniasen für die südamerikanische Landwirtschaft hin: Landarbeiter stellen 75 % der von den beiden Autoren hospitalisierten Fälle; es handelt sich dabei fast ausschließlich um Erkrankungen ohne Mucosabefall. Dieselben Personengruppen sind jedoch auch von der L. braziliensis bedroht (PESSOA und BARETTO, 1946).

Da die Phleotomen vorwiegend in der Dämmerung und nachts in niedrigen, kurzen Flügen ausschwärmen (vgl. PIFANO, ORTIZ und ALVAREZ, 1960), sind Personen, die in Leishmania-Gebieten im Freien schlafen, besonders gefährdet.

C. KLINISCHE ERSCHEINUNGSFORMEN

Neben der Haut-Schleimhautleishmaniase oder Espundia gibt es die beiden folgenden klinischen Erscheinungsformen der südamerikanischen Hautleishmaniasen: das sogenannte Chiclero-Ulcer und die disseminierte Hautleishmaniase.

Die Inkubationszeit aller drei Formen beträgt durchschnittlich 4 Wochen, selten mehr als 2 - 3 Monate (PUELLO-GARCIA, 1949; BIAGI, 1953 b). Beim Chiclero-Ulcer ist diese Zeit eher verkürzt, während bei der disseminierten Hautleishmaniase ohne Ohr- und Schleimhautbefall auch sehr lange Inkubationszeiten von mehr als 6 Monaten beobachtet wurden (PIFANO et al., 1954).

Charakteristische Blutbildveränderungen sind nicht festzustellen (CARRERA-COBOS, 1953; GRANELLI, 1964), wenn man von einer relativen Lymphozytenvermehrung absieht, wie sie sich auch bei der Kala-Azar findet (GVOZDENOVIC et al., 1961).

I. HAUT- SCHLEIMHAUTLEISHMANIASE ODER ESPUNDIA

Die durch L. braziliensis hervorgerufene Espundia ist durch jahre- bis jahrzehntelangen Verlauf und häufigen Befall der Nasen-, Mund- und Rachenschleimhaut gekennzeichnet. Da die Phlebotomen nur unbedeckte Körperstellen stechen können, finden sich die Geschwüre besonders an Gesicht, Unterarmen, Unterschenkeln und Füßen (SNOW et al., 1948; FORATTINI und SANTOS, 1956).

An der Infektionsstelle kommt es nach Rötung, die mit Juckreiz verbunden ist, zur Bildung einer bis erbsgroßen Papel als Primäreffloreszenz. Innerhalb weniger Wochen entsteht daraus dann die nodöse Zwischenstufe in Form eines subkutanen Knötchens, das für Monate bestehen bleiben kann. Gewöhnlich bildet sich aber schon früher durch Gewebszerfall ein zunächst noch kleines, verkrustetes, von einem Ödem umgebenes Geschwür (PIFANO, 1949). Durch allmähliche flächenhafte Ausdehnung kann es bis zu handtellergroß werden. Der Gewebszerfall schreitet auch in die Tiefe fort und kann dabei von Eiterungen und kleinen Blutungen begleitet sein. Die Krusten werden teilweise abgestoßen. Das Geschwür bleibt

scharf abgegrenzt, der Geschwürsgrund ist ziemlich hart (GRANELLI, 1964). Das Randgewebe ist von dunkelroter bis gelblich-brauner Farbe.

Die Beiteiligung der regionären Lymphknoten ist meist ausgeprägt. PESSOA und BARETTO (1945) fanden Leishmanien in Lymphknoten, welche den Geschwüren benachbart waren; beim Menschen werden aber nicht die inneren Organe befallen.

In über 80 % der Espundiafälle (PESSOA, 1961) kommt es zu geschwürigen Schleimhautprozessen an Nase, Mund und Pharynx. Dabei kann die Erkrankung der Schleimhäute auch Monate nach Abheilen der primären Hautläsionen erfolgen. Da in der Folge auch Submucosa und selbst Knorpel und Knochen angegriffen werden, sind schwere Verstümmelungen die Folge. Bei Verlust des knorpeligen Nasenseptums kommt es zu einem charakteristischen, papageienschnabelähnlichen Einsinken der Nasenspitze, sofern diese nicht ebenfalls zerstört ist.

Auch im Mund- und Rachenbereich führt der Befall zunächst zu ausgedehnten Verdichungen der Schleimhäute und verläuft dann unter Geschwürsbildung ähnlich zerstörend. Komplikationen durch Sekundärinfektion sind häufig (PIFANO, 1949).

Differentialdiagnostisch (vgl. NAUCK, 1967) sind in Erwägung zu ziehen: Lupus vulgaris, Lues III, Carcinom (GRANELLI, 1964), das Tertiärstadium der Framboesie und die südamerikanische Blastomycose: Zum Unterschied von Espundia finden sich bei Lupus vulgaris weiche, bei Glasspateldruck braungelb durchscheinende Infiltrate. Im Tertiärstadium der Syphilis sind die Geschwüre härter und dringen schneller in die Tiefe als bei der Espundia. Ebenfalls sehr harte, wallartig abgegrenzte Ulcerationen kennzeichnen das Carcinom. Beim Tertiärstadium der Framboesie, wo gummöse Veränderungen vorherrschen, können Geschwüre von der Haut auf Schleimhaut, Knorpel und Knochen übergreifen und die Abgrenzung von der Espundia erschweren. Bei der südamerikanischen Blastomycose sind die Geschwüre ausgedehnt, aber nicht so tiefgreifend.

Diese Unterschiede sind zu unsicher, als daß bei der Espundia-Diagnose auf den direkten Erregernachweis aus den Randgebieten des Geschwürs verzichtet werden könnte. In alten Läsionen sind die Erreger nur noch selten zu finden, während sie in frischen noch zahlreich sind, wenn auch nicht so häufig wie die Erreger in Orientbeulen (PIFANO, 1949).

II. DAS SOGENANNTE CHICLERO-ULCER

Das Chiclero-Ulcer bietet ein anderes klinisches Bild: Auffälligstes Merkmal ist die bevorzugte Lokalisation am äußeren Ohr in 90 % der Fälle (BIAGI, 1953 d). In den restlichen Fällen tritt das Chiclero-Ulcer besonders an den Unterarmen und an der Stirn in Erscheinung. Bei über 70 % der Erkrankten findet sich nur eine einzige Initialläsion, eine millimeterkleine, rötliche, stark juckende Papel. Gelegentlich werden auch 2 oder 3 voneinander unabhängige Initialläsionen beobachtet, selten mehr. Dabei kann es sich um Mehrfach-Infektionen handeln.

Ausgehend von einem subkutanen Knötchen bilden sich dann kleine Ulcerationen - meist in der Einzahl - deren Durchmesser von einigen Millimetern bis zu wenigen Zentimetern reichen (BIAGI, 1953 b). Seltener finden sich dabei in der Umgebung der Läsion noch kleine Hautknötchen, die dann jedoch nie ulcerieren.

Das Chiclero-Ulcer zeigt glänzende Wundränder und rosafarbenen Grund. Im aktiven Stadium bilden sich Krusten oder es kommt zu viskösen Absonderungen mit möglicher eitriger Sekundärinfektion. Die Umgebung ist rötlich bis violett und kann einige Teleangiektasien aufweisen. An Helix und Lobulus des Ohres zeigt sich eine Volumenzunahme. Der Substanzverlust durch Nekrosen bleibt meist auf Helixteile beschränkt, hat aber doch auffällige Verunstaltungen zur Folge. Die Narbenbildung kann auch unscheinbarer als eine Pockennarbe sein. Stets findet sich eine Dyschromie, die Haut ist glatt und vertieft. Für die Heilungstendenz ist die Lokalisation des Chiclero-Ulcer von großer Bedeutung: Von den wenigen Läsionen, die nicht das Ohr betreffen, heilen über 80 % nach 2 - 3 Monaten spontan ab. Am Ohr dagegen bleibensie zu 90 % jahre- bis jahrzehntelang aktiv. So berichten BIAGI et al. (1960) von 26 Fällen mit Ohrläsionen, die seit 2 - 10 Jahren, und von 14 Fällen, die seit 10 - 20 Jahren bestanden. Es sind aber auch Fälle bekannt, die sich über vier Jahrzehnte hinzogen (TORRES-MUÑOZ, 1953). Offensichtliche Heilungsphasen, z.B. nach Behandlungsversuchen, schlagen dabei wieder um. Besonders in Zeiten exzessiver Arbeit verschlechtert sich das Bild. Auch heftige mechanische Schädigungen, etwa ein Schlag aufs Ohr, führen zu neuem Krankheitsausbruch (BIAGI, 1953c).

Diese Spätläsionen am Ohr sind charakterisiert durch eine Infiltration aller Gewebsschichten einschließlich des Knorpels, doch nur ganz selten kann es bei Gewebsangrenzungen zu Schleimhautbefall von einer Läsion aus kommen. Durch solchen Kontakt entstand der von GUTIERREZ-BALLESTEROS (1959) beschriebene Fall von Schleimhautbeteiligung beim Chiclero-Ulcer. Nur noch zwei ähnliche

Manifestationen sind von LEPIAVKA (1946) und CORDERO (1951) beobachtet worden. Dabei kam es bei atypischer Lokalisation der Primärpapel am Oberschenkel zum Übergreifen der Ulcerationen auf die Schleimhaut des Rektums. BIAGI (1953 b) konnte jedoch nie einen Befall der Schleimhäute feststellen, obgleich 89 % seiner Patienten länger als 2 Jahre erkrankt waren; er führt auch einen Syndikatsarzt der Chicle-Sammler an, der in 14 Jahren Untersuchungstätigkeit keinen einzigen Schleimhautbefall antraf.

Zur Frage der Metastasen bei L. mexicana betont BIAGI (1953 b), daß neue Ulcerationen nur dann als Metastasen angesprochen werden dürfen, wenn sie nicht in der Nachbarschaft alter Läsionen entstehen. Er beschrieb drei Fälle von Metastasierung auf Distanz, wie sie bei langjähriger Entwicklung des Chiclero-Ulcer immer wieder (BIAGI et al., 1960), besonders aber zwischen dem 2. und 10. Jahr der Erkrankung, beobachtet werden:

Im ersten Fall wurde das linke Ohr befallen, nachdem sich am rechten Ohr über 13 Jahre hinweg ein subcutanes ulcerierendes Knötchen gehalten hatte.

Der zweite Fall ist ähnlich; nur trat die Metastasierung hier bereits im 3. Jahr nach der ersten Infektion ein.

Beim dritten Fall bestand die Infektion des rechten Ohres bereits seit 29 Jahren, als der rechte Unterarm befallen wurde. Nach zwei Jahren heilte diese Wunde ab, während die primäre Läsion immer noch aktiv blieb und 14 Jahre später auch der andere Unterarm befallen wurde.

Wie bei der Espundia liegen auch beim Chiclero-Ulcer keine Beobachtungen über eine Ansiedlung von Parasiten in den inneren Organen des Menschen vor. Nur in Tierversuchen wurde in Einzelfällen eine viszerale Ausbreitung von L. mexicana bei der Ratte (DISNEY, 1964) und beim Rhesusaffen (LAINSON und SHAW, 1966) festgestellt. Diese Befunde erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf den Infektionsverlauf im Menschen, da die anderen Leishmaniasen in Versuchstieren unterschiedlich verlaufen.

Im Gegensatz zur Espundia pflegt beim Chiclero-Ulcer das Lymphsystem nicht augenfällig und nur in etwa 2 % der Fälle betroffen zu sein. Es ist nur ein einziger Fall von stärkerer Lymphknotenbeteiligung beschrieben worden (BIAGI, 1953 b).

Das Chiclero-Ulcer erzeugt starken Juckreiz, aber keinen Schmerz, und die Erkrankten sind in ihrer Arbeitsfähigkeit kaum beeinträchtigt, zumal keinerlei Allgemeinsymptome wie Fieber oder Gewichtsverlust zu beobachten sind (BIAGI, 1953 c). Dennoch werden von der unwissenden Bevölkerung gern

kaustische Mittel wie Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure und ähnliches verwendet. Jede örtliche Behandlung, außer Sauberkeit und Pinselung mit Gentianaviolett (1 %) ist jedoch unwirksam (BIAGI, 1953 c).

Einige abweichende klinische Bilder wurden aus Costa Rica und Panama von KEAN (1944), GOLDMAN (1947) und OVARES et al. (1947) ebenfalls als Chiclero-Ulcer beschrieben und später von JAFFE (1952) noch einmal zusammengefaßt. Die Ulcerationen heilten nach wenigen Jahren spontan ab, sofern nicht anstelle des Ohres die Nase befallen war. In solchen Fällen führte der Befall der angrenzenden Schleimhaut zu chronischen Verlaufsformen. Überhaupt war hier der Schleimhautbefall der Nase, allerdings ebenfalls nur durch zufällige Angrenzung, mit 5 % der Fälle etwas häufiger als beim typischen Chiclero-Ulcer in Mexico. Die Lymphadenopathie erreichte sogar 10 %, wofür aber die Leishmaniaerkrankung wohl nicht allein verantwortlich zu machen ist, da von den Ulcera ausgehende Sekundärinfektionen hieran auch beteiligt sein können.

III. LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA DIFFUSA - DISSEMINIERTE HAUTLEISHMANIASE

Bei dieser Form der Hautleishmaniase kommt es nicht zu einem Schleimhautbefall wie bei der Espundia und nicht zum Befall des äußeren Ohres wie beim Chiclero-Ulcer. Von der papulösen "uta" der trockenen Andenzonen reicht das klinische Bild über relativ gutartige Haut-Ulcera - die nur in Ausnahmefällen durch Angrenzung auf die Nasenschleimhaut, nie jedoch auf die Schleimhaut im Schlundbereich übergreifen - bis zu den extensiven tuberkuloiden Hautläsionen der diffusen Form.

Die große Anzahl der Läsionen ist bei der letzteren am auffälligsten: TORRES (1953) zählte 240 an einem Patienten. Autoinokulation scheint dabei die Multiplikation zu begünstigen. Der Durchmesser der einzelnen Läsionen, die sich fast über die ganze Haut verteilen können, beträgt 0,1 - 1 cm, doch bleiben die Schleimhäute im Gegensatz zur Espundia fast stets ungeschädigt. Die einzigen Hautstellen, deren Befall noch nie beobachtet wurde, sind die Handflächen, Fußsohlen, Achselhöhlen und die behaarte Kopfhaut (MEDINA und ROMERO, 1959; CONVIT et al., 1959). Das klinische Bild kann der Lepra sehr ähneln (CONVIT und LAPENTA, 1948; ORTIZ und PARDO, 1949). So berichten CONVIT et al. (1957) von einem Fall, der irrtümlich in einem Leprosarium interniert worden war.

Speziell diese diffuse Form der südamerikanischen Hautleishmaniase, ohne Ohr- und Schleimhautbefall, verläuft außerordentlich langsam und ohne Tendenz zu spontaner Rückbildung. Der Beginn in Form einer Papel ist - wie bei der Espundia und dem Chiclero-Ulcer - auf eine einzige, unbedeckte Körperstelle beschränkt. Im nodulären Stadium kommt es dann meist zur Ulceration. Bisweilen tritt aber die Primäreffloreszenz in Form von Plaques, Knötchen oder Knötchengruppierungen auf, die ohne geschwürdigen Zerfall bestehen bleiben (CONVIT et al., 1959). Danach kommt es bei der diffusen Form zu ausgedehnten, teils sehr unauffälligen Infiltrationen der Haut, aus denen sich dann Papeln und kleine Knötchen entwickeln. Später folgen episodische Hautauschläge in Form rötlicher Flecken (CONVIT und KERDEL-VERGAS, 1965). CONVIT et al. (1959) differenzieren drei Erscheinungsformen:

Beim papulo-nodulären Bild sind die zahlreichen Knötchen stecknadelkopf bis kirschkerngroß. Die Läsionen sind gerötet bis pigmentiert und zeigen starke Berührungsempfindlichkeit. Teils bleiben sie isoliert, teils bilden sie Plaques von unterschiedlicher Größe und Form. Ihre Grenzen gehen dann unmerklich in die benachbarten Hautabschnitte über. Im Gesicht ist der zentrale Teil befallen und nur selten in untypischen Fällen auch einmal die Ohrmuschel. Manchmal wird man an ein Boeck'sches Sarkoid erinnert. Schuppenbildung und Hyperkeratose wurden besonders an Läsionen der unteren Extremitäten beobachtet, wie überhaupt die mehr oder weniger verdickten Plaques, die aus zusammenfließenden Knötchengruppen entstehen, von fest anhaftenden Schuppen bedeckt sind, bevor sie ulcerieren und verkrusten. Die Hautveränderungen können in ihrem Aussehen senile Hyperkeratosen oder gewöhnliche Warzen vortäuschen (MEDINA und ROMERO, 1959). Ein zweites Erscheinungsbild bietet sich bei besonders feinen Infiltrationen, die sich oberflächlich und diffus ausbreiten. Bei stark pigmentierter Haut sind sie schwer zu erkennen.

Die dritte Erscheinungsform ist polymorph, da Maculae, Papeln, Knötchen und größere Tumoren zugleich auftreten und sekundär ulcerieren können. Von rot über blaßrosa zu blaßgelb zeigen sich unterschiedliche Farbtöne. An Handrücken, Ellenbogen, Knie und Fußknöchel ähneln die Knötchen dem Xanthom.

Wie bereits erwähnt, gehört Schleimhautbefall nicht zu dem typischen Bild, wenngleich der erste beschriebene Fall von ausgeprägter diffuser Hautleishmaniase (BARRIENTOS, 1948) auch mäßigen Befall der Nasenschleimhaut und des harten Gaumens aufwies. Andererseits wiesen 10 Fälle, die CARRERA-COBOS (1953) registrierte, keinerlei Schleimhautbefall und keine oronasalen Läsionen auf. Zahlreiche weitere Fälle dieser Art beschrieben RODRIGUEZ und ALVILES-NUGUE (1953).

Im Spätstadium der Infektion scheint eine Einbeziehung der Schleimhäute aber nicht so selten zu sein. Während 15 Jahren wurden in einem Krankenhaus in Bogota 719 Fälle (GONZALO-REYES, 1957) beobachtet: Nach einer Latenzperiode von 1/2 bis zu 20 Jahren zeigten sich bei 32 % der Männer und bei 18 % der Frauen - insgesamt also immerhin bei etwa jedem vierten Patienten - Schleimhautmanifestationen. Diese beschränkten sich allerdings immer auf eine geringfügige Infiltration der vorderen Nasenscheidewand - im Gegensatz zu den schweren Verstümmelungen bei der Espundia.

D. IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN

I. RESISTENZ

Daß es bei einigen Personen trotz jahrzehntelanger Exposition gegenüber den übertragenden Phlebotomen nicht zur Infektion mit L. braziliensis (PESSOA und BARRETTO, 1945) und L. mexicana (BIAGLI, 1953 b) kommt, wird als Folge einer natürlichen Resistenz gegen die Erreger der Hautleishmaniasen gedeutet. Ist eine solche vorhanden, so gewährt sienur selten einen vollständigen Schutz: Nach BIAGI (1953 e) infizierten sich 12 % der Chicle-Sammler während der ersten 2 Jahre ihrer Anwesenheit im L. mexicana-Endemiegebiet von Escárcega/Mexico; nach 5 Arbeitsjahren waren 50 % und nach 15 Arbeitsjahren waren 75 % der Sammler befallen.

Unklar ist, ob der allgemeine Gesundheitszustand das Angehen der Infektion begünstigt. Während LAINSON und STRANGWAYS (1963) der jeweiligen körperlichen Verfassung nur eine geringe Bedeutung bei der Infektion beimessen, ist BIAGI (1953 d) der Ansicht, daß Frauen und Kinder im Vergleich mit den schwer arbeitenden Männern eine bessere Abwehranlage besitzen und somit auch eher subklinische Verlaufsformen der L. mexicana-Infektion aufweisen.

Bei der disseminierten Hautleishmaniase liegen keine Beobachtungen darüber vor, ob eine natürliche Resistenz vorhanden ist.

II. ERWORBENE SCHÜTZENDE IMMUNITÄT

1. Espundia

a) Klinische Beobachtungen

Nach BERBERIAN (1944) wird - wie bei der Orientbeule - auch bei der Espundia eine langdauernde solide Immunität erworben, die gegen Ende des ersten Jahres nach der Ausheilung voll entwickelt ist. Ebenso stellten PESSOA und BARRETTO

(1945) fest, daß die Mehrzahl der von ihnen untersuchten Patienten mit L. braziliensis-Infektionen nach der Ausheilung eine solide Immunität besaßen: Inokulationen von Kulturleptomonaden gingen nicht an und auch später traten natürliche Infektionen nicht auf. Allerdings stellten sich bei einigen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Heilung sekundäre Haut- und Schleimhautgeschwüre ein, die als metastatische Ansiedlung von Parasiten aus vernarbten Läsionen gedeutet wurden. Desgleichen konnte PIFANO (1962) bei intradermaler Impfung mit homogenisiertem Wundgewebe aus ganz frischen Espundia-Läsionen, die relativ zahlreiche Parasiten enthielten, keine Reinfektion bei alten Espundia-Fällen herbeiführen, ebensowenig bei der Verwendung von Suspensionen lebender Kulturleptomonaden.

Im Gegensatz zu diesen überzeugenden Befunden - die Beobachtungen PIFANOs erstrecken sich auf 275 Personen - ist SIMONS (1952) der Ansicht, daß es nach Ausheilung der Espundia keine dauernde Immunität gibt.

Die Frage, ob es sich bei der L. braziliensis um eine artspezifische Immunität handelt oder eine Immunität, die nur auf den jeweiligen Erreger-Stamm bezogen ist, wird allgemein zugunsten der Stammspezifität beantwortet, ist aber noch nicht endgültig geklärt (vgl. FISCHER und REICHENOW, 1952; SIMONS, 1952; SHATTUK, 1951). Aufgrund der größeren Widerstandsfähigkeit Erwachsener gegen die Kala-Azar im Vergleich zu Kindern vermuten LAINSON und STRANGWAYS (1963), daß es verschiedene Abstufungen einer Leishmania-Immunität gibt.

Da die Entwicklung der Immunität bei den Leishmaniasen ein langsamer Prozeß ist (BERBERIAN, 1944), wird sie bei frühzeitiger chemotherapeutischer Behandlung gestört. So fand SHATTUCK (1951), daß eine frühe medikamentöse Therapie die Ausbildung einer Immunität bei der Espundia verhindert.

b) Versuche einer aktiven Immunisierung

PESSOA und BARETTO (1945) führten mit Erfolg Impfungen mit abgetöteten Erregern von L. braziliensis durch: Nach erfolgreichen Affenversuchen wurden 44 Bewohner eines Leishmania-Endemiegebietes geimpft. Nur 12 von den Impflingen (2,7 %) infizierten sich dennoch, während von 683 ungeimpften Vergleichspersonen unter denselben Umständen 108 (15,6 %) erkrankten (BELDING, 1952).

2. Das sogenannte Chiclero-Ulcer und die disseminierte Hautleishmaniase

a) Klinische Beobachtungen

Eine solide Immunität besteht beim Chiclero-Ulcer wohl mindestens für 6 Jahre, häufig aber auch erheblich länger (BIAGI, 1953 b). Von 37 Personen mit einer ausgeheilten L. mexicana-Infektion, die alle im Endemiegebiet verblieben und weiterhin ihren Beruf im Wald ausübten, erkrankten nur 12 ein zweites Mal, und zwar nach 6 bis 21 Jahren. Dagegen hatten sich bei der Erstinfektion alle bereits nach 9 Jahren infiziert.

In der mexicanischen Region Campeche lag nach BIAGI (1953 e) die Infektionsrate beim Chiclero-Ulcer in der Altersgruppe der 10 - 20jährigen mit 43 % der Erkrankungen deutlich höher als bei den älteren Gruppen, mit 34,4 % der Erkrankten im III. und 16,4 % im IV. Lebensjahrzehnt. Das läßt darauf schließen, daß die jüngeren mangels vorhergehender Exposition noch keine ausreichende Immunität erwerben konnten (BIAGI, 1953 e).

LAINSON und STRANGWAYS (1953) sind der Ansicht, daß die typische Begrenzung auf eine einzige Läsion beim Chiclero-Ulcer auf eine solide und langdauernde Immunität hinweist, die möglicherweise lenbenslang wirksam bleibt. Die wenigen beschriebenen Fälle, bei denen zwei Läsionen zur gleichen Zeit auftraten, führen die Autoren auf Simultaninfektion zurück.

Über die Immunitätsverhältnisse bei der in langen Zeiträumen verlaufenden südamerikanischen Hautleishmaniase ohne Ohr- und Schleimhautbefall liegen keine genauen Beobachtungen vor. LAINSON und SHAW (1966) konnten bei einer Versuchsperson eine solide Immunität gegen einen panamesischen Leishmaniastamm feststellen, der von L. braziliensis und L. mexicana in seinem Antigen-Verhalten verschieden und möglicherweise der diffusen Hautleishmaniase zuzuordnen war. FLOCH (1954) hält eine solide Immunität in einigen Fällen von Hautleishmaniase ohne Ohr- und Schleimhautbefall für gegeben.

b) Versuche einer aktiven Immunisierung

Werden Leptomonasformen von L. mexicana in die menschliche Haut an anderer Stelle als am Ohr injiziert, so entwickelt sich schnell eine kleine, im allgemeinen schmerzlose Läsion. Nach wenigen Monaten heilt sie spontan und mit einer unscheinbaren, nicht entstellenden Narbe ab. Eine Immunität gegen weiteren, selbst massiven L. mexicana-Befall entwickelt sich dabei schnell. Sie hält aber dann als solide Immunität mindestens für Jahre, wenn nicht le-

benslang an (LAINSON und STRANGWAYS, 1963). Hier unterscheidet sich L. mexicana von L. tropica, bei der Superinfektionen möglich sind, solange die Erstinfektion nicht gänzlich abgeklungen ist (DOSTROVSKY et al., 1952). Dieser Unterschied besteht ebenfalls gegenüber L. braziliensis, da bei der Espundia frühestens acht Monate nach Abheilung eine solide Immunität beobachtet wird (BERBERIAN, 1944).

3. Kreuzimmunität

Bis vor einigen Jahren hielt man die Kreuzimmunität zwischen den verschiedenen Spezies der Leishmaniasen für nicht gegeben (vgl. KELLER, 1964), doch zeigten neuere Untersuchungen, daß eine ausgeheilte Leishmania-Infektion auch gegen Reinfektionen mit artfremden Erregern Schutz gewähren kann.

So konnte SENEJKE (1943) einen Patienten, dessen Orientbeule ausgeheilt war und der eine Immunität gegen L. tropica erworben hatte, nicht mehr mit dem Espundia-Erreger, L. braziliensis, infizieren. Nach ADLER und GUNDERS (1964) besitzt der Mensch nach Spontanheilung einer Orientbeule auch gegen L. mexicana, den Erreger des Chiclero-Ulcers, einen Immunschutz. Der umgekehrte Kontrolltest, ob eine L. mexicana-Infektion auch gegen L. tropica immunisiert und ob somit die Kreuzimmunität komplett ist, steht noch aus.

Die Frage, ob eine ähnliche Kreuzimmunität zwischen L. braziliensis und L. mexicana wirksam ist, konnte in Versuchen mit Hamstern und Mäusen (LAINSON und BRAY, 1964) nicht geklärt werden. Die Tiere ließen keinen Immunitätsschutz erkennen. Gerade Hamster sind aber wegen ihrer großen Empfänglichkeit für Versuche mit L. mexicana nicht besonders geeignet. Auf Menschenversuche mit L. braziliensis und mit dem Erreger der diffusen Hautleishmaniase mußte verzichtet werden, da Metastasen nicht sicher zu vermeiden sind und bei der L. braziliensis noch Jahre nach dem Verschwinden der Primärläsion auftreten können.

PESSOA und BARRETTO hatten 1945 festgestellt, daß Rhesusaffen mit L. braziliensis infiziert werden können. Da auch L. mexicana beim Rhesusaffen Läsionen hervorruft, die denen des Menschen ähnlich sind, führten LAINSON und BRAY (1966) Versuche mit L. mexicana und L. braziliensis, sowie mit einem der L. braziliensis verwandten Stamm durch. Die Rhesusaffen zeigten nach der L. mexicana-Infektion eine solide Immunität gegen eine Reinfektion mit dem homologen Stamm. Die L. mexicana-Infektion führte auch zu einer soliden Immunität gegen den Espundia-Stamm und einer relativen Immunität gegenüber dem dritten Stamm. Nach einer Infektion mit L. braziliensis waren die Rhesusaffen jedoch

mit L. mexicana zu infizieren. Nur der Krankheitsverlauf war milder und abgekürzt; es fanden sich wenige Parasiten in den Läsionen und es kam nicht zu Ulcerationen, was auf eine relative Immunität schließen läßt. Keiner der verschiedenen Erreger der südamerikanischen Hautleishmaniasen rief aber bei Rhesusaffen eine Immunität gegenüber der visceralen Leishmaniase (L. donovani) hervor.

Im Anschluß daran unternahmen LAINSON und SHAW (1966) zwei Freiwilligenversuche: Einer der Probanden hatte sich früher mit einem panamesischen Leishmania-Stamm infiziert, der serologisch von L. mexicana und L. braziliensis unterschieden werden konnte. Gegen weitere Labor-Infektionen mit diesem Stamm zeigte der Proband eine solide Immunität. Drei Jahre später wurden ihm dann 50 000 Leptomonaden eines L. mexicana-Stammes inokuliert, doch ging die Infektion nicht an, obwohl die gleichzeitig infizierten, nicht immunisierten Kontrolltiere alle erkrankten. Der zweite Proband, welcher noch keine Leishmania-Infektion erlitten hatte, wurde erstmals 1960 mit L. mexicana-Leptomonaden erfolgreich infiziert. Im ersten und zweiten Jahr danach erwies er sich gänzlich immun gegen weitere Infektionen mit L. mexicana, er konnte aber im fünften Jahr mit dem erwähnten Panamastamm infiziert werden. Die Läsionen - ohne Ohr- und Schleimhautbefall - entwickelten sich sogar schneller und früher als in den Kontrolltieren. Eine Kreuzimmunität entwickelte sich also nur im ersten Fall gegen L. mexicana.

III. ALLERGISCHE REAKTIONEN

Im klinischen Verlauf der südamerikanischen Hautleishmaniasen treten Allergieerscheinungen auf, deren Reaktionsablauf im Vergleich zu Allergien des Soforttypus verzögert ist (PIFANO, 1962). Da die Infektionsallergie ziemlich spezifisch ist, verwendet man sie im Montenegro-Test und analogen Reaktionen neben dem direkten Erregernachweis zur Diagnostik der Leishmaniasen. Im folgenden sollen die Möglichkeiten diskutiert werden, die diese Test-Verfahren zur Abgrenzung der einzelnen Formen der Hautleishmaniase bieten.

1. Montenegro-Test

Nachdem WAGNER (1923) und KOCH (1926) mit abgetöteten L. tropica-Kulturen intradermale Reaktionen bei Kaninchen hervorgerufen und eine Hypersensibilität gegen eine Zweitimpfung festgestellt hatten, erkannte MONTE-

NEGRO (1926) den diagnostischen Wert dieses Verfahrens für die Espundia-Erkrankung des Menschen. Neben Kulturextrakten von L. braziliensis verwendete er auch solche von L. tropica als Allergene, mit denen er identische Reaktionen erhielt: Die Erregerkulturen wurden zunächst gewaschen und zentrifugiert, danach das Sediment mit einer Lösung von 0,5 % NaCl, 0,25 % $NaHCO_3$ und 0,4 % Phenol versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach nochmaligem Zentrifugieren wurde dann die überstehende Flüssigkeit zur intrakutanen Nachweisreaktion auf Espundia benützt.

JESSNER (1927) verwendete anstelle der Extrakte Leptomonadensuspensionen. BUSS (1929) verhalf dann dieser Methode zum endgültigen Durchbruch. Mit ihr konnte SALES GOMES (1939), der den Namen "MONTENEGRO-Reaktion" einführte, nahezu 98 % positive Ergebnisse beim Nachweis vorangegangener Espundia-Infektionen erzielen, und PESSOA (1941) ermittelte bei Reihenuntersuchungen von etwa 4000 Personen eine Durchseuchung von 26 %. Diese Erfolge wurden durch Forschungen großen Umfangs (MAYER und PIFANO, 1941) bestätigt, und auch PIFANO (1962) demonstrierte später nochmals die Empfindlichkeit der Montenegro-Reaktion auf der Basis parasitologisch und klinisch gesicherter Fälle.

Die erworbene Allergie besteht lebenslang - auch nach Spontanheilung oder Behandlung - und ein positiver Ausfall besagt somit nichts über das Stadium der Erkrankung. Während der Montenegro-Test an Personen, die mit Sicherheit nie infiziert wurden, stets negativ ist (NAVARETE und BIAGI, 1960), sensibilisieren auch klinisch inapparente L. braziliensis- und L. mexicana-Infektionen den Wirt soweit, daß starke positive Montenegro-Reaktionen auftreten können (PIFANO, ALVAREZ und ORTIZ, 1962). Allerdings beobachtete MERCADAL PEYRI (1951) an 12 Personen mit Hauttuberkulose in verschiedenen Stadien der Entwicklung nur positive Montenegro-Reaktionen. Er ist aber der Ansicht, daß dieses Ergebnis den diagnostischen Wert des Montenegro-Tests nicht beeinträchtigt, da eine Differentialdiagnose aufgrund klinischer Erfahrung möglich ist.

In einer Darstellung der Technik des Montenegro-Tests weisen PIFANO et al. (1955) darauf hin, daß die verschiedenen Leishmania-Stämme der einzelnen Spezies eine sehr unterschiedliche Antigenwirkung haben. Deswegen sind zur Herstellung des Antigens stets zwei oder mehr Stämme derselben Spezies heranzuziehen, und eine Standardsuspension läßt sich nur annähernd herstellen.

Nach der üblichen intracutanen Impfung von 0,1 ccm Leptomonaden-Suspension in den Unterarm entwickelt sich die hyperergische Reaktion als gerötetes Knötchen, dem Bläschenbildung oder sogar Nekrose folgen können. Die Reaktion wird nach 48 - 72 Stunden abgelesen.

Je länger die Infektion besteht, desto stärker ist die Reaktion auf die neuerliche

Antigeneinwirkung des Montenegro-Tests. Während man früher vermutete, daß sechs Monate von der Infektion bis zum positiven Ausfall der Probe verstreichen mußten (LOPEZ und LAENDER, 1945), weiß man heute, daß bei der Espundia der Test in den meisten Fällen etwa nach der vierten Woche der Erkrankung bereits deutlich positiv ausfällt (MAYER und PIFANO, 1941). Stark positiv ist die Reaktion immer bei Schleimhautbefall; es treten dann besonders zahlreiche Bläschen auf, die später nekrotisch werden.

Während sich der Montenegro-Test bei der Espundia und dem Chiclero-Ulcer bewährt hat, fällt er bei der diffusen Form der südamerikanischen Hautleishmaniase ohne Ohr- und Mucosabefall nur sehr schwach oder ganz negativ aus, und zwar sowohl mit Antigen von homologen als auch von heterologen Erregerstämmen (PIFANO, 1962). Benützt man dementsprechend zum Montenegro-Test auf eine Espundia-Infektion statt eines Antigens von L. braziliensis ein solches aus Kulturen des Erregers der diffusen Hautleishmaniase, so sind die Hautreaktionen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von weit geringerer Intensität (MEDINA, ROMERO, 1962).

2. Andere intradermale Test-Reaktionen

Der Montenegro-Test ist aber nicht so spezifisch, wie es nach den obigen Ausführungen den Anschein haben könnte, da ein positiver Ausfall auch mit Antigenen anderer Parasiten erzielt werden kann. So verwendeten ZELEDON und HIDALGO (1960) Strigomonas oncopelti, da dieser Flagellat einfacher zu kultivieren ist als die Leishmanien, und verzeichneten in einer Serie von 26 Versuchen am Menschen positive Ergebnisse.

Auch Suspensionen von Trypanosoma cruzi ergaben die gleichen Reaktionen wie die mit L. braziliensis hergestellten (ROMANA und CONEJOS, 1946; NAVARETE und BIAGI, 1960). ROTBERG (1952) erhielt in 92 Fällen von Schleimhautleishmaniase bei Verwendung von T. cruzi-Suspensionen nur positive Intracutanreaktionen. Die Reaktionen waren aber weniger intensiv als die mit L. braziliensis durchgeführten Kontrollteste an denselben Patienten.

Chagas-Kranke reagieren andererseits weder auf intradermale Injektionen von T. cruzi-Suspensionen noch auf solche von L. braziliensis (PESSOA und CARDOSO, 1942). Genausowenig ergibt der Intracutantest im Tierversuch ein positives Resultat (ROMAÑA und CONEJOS, 1946).

Gelegentlich ruft auch ein Phlebotomenstich bei Personen, die bereits eine L. mexicana-Infektion hinter sich haben, eine große Papel hervor. Diese rötet

sich und juckt, unterscheidet sich aber von einer Initialläsion in der Größe, da sie zwischen 2 und 5 cm Durchmesser erreicht. Sie kann bis zu einer Woche bestehen bleiben und bildet sich dann zurück. Auch hierbei handelt es sich um eine der Montenegro-Reaktion analoge allergische Reaktion (BIAGI, 1953 a).

3. Lytischer Serumfaktor

Durch Zusatz von menschlichem Serum werden die Leptomonasformen der Leishmanien schnell zerstört (VAUCEL, 1952). Die hierfür verantwortliche Serum-Komponente ist nach TAUB (1956) hitzestabil, nicht dialysierbar und gehört wahrscheinlich der Globulinfraktion an.

Der lytische Serumfaktor ist jedoch nicht spezifisch. Er ist sowohl im Immunserum vorhanden und wirkt gegen die Leptomonaden aller bekannten Leishmanien - auch gegen L. donovani, den Erreger der visceralen Leishmaniasis - so daß keine Möglichkeit zur Artdifferenzierung besteht.

4. Serologischer Antikörpernachweis

Die spezifische immunologische Schutzwirkung gegen die Erreger der Hautleishmaniasen wird offensichtlich nicht durch humorale Antikörper bestimmt (ADLER und NELKEN, 1965). Man setzte daher große Hoffnungen auf den 1954 von COONS entwickelten Immunofluoreszenz-Test, der eine Diagnose und Spezies-Differenzierung der Leishmanien mit dem Nachweis zellgebundener Antikörperreaktionen ermöglichen sollte (vgl. FEDERLIN, 1965). Diese Hoffnungen haben sich aber bisher nicht erfüllt.

Nach BRAY und LAINSON (1965) ist der Immunofluoreszenz-Test zum Nachweis von L. mexicana-Infektionen weder in frischen noch in alten Fällen ausreichend, da in Verdünnungsreihen von Seren L. mexicana, L. braziliensis und der Erreger der diffusen Hautleishmaniase ebensowenig voneinander differenziert werden können, wie L. donovani und L. tropica. Andererseits beobachteten DUXBURY und SADUN (1964) mit der indirekten Immunofluoreszenz-Methode keine Kreuzreaktionen zwischen L. tropica und L. donovani, wohl aber zwischen L. donovani und L. braziliensis.

Gruppenreaktionen von L. tropica, L. donovani, L. braziliensis und dem als L. pifanoi bezeichneten Erreger der diffusen Hautleishmaniase stellten PIFANO und SCORZA (1960) auch im Agglutinationstest fest, doch glaubten sie, den Erreger der diffusen Hautleishmaniase serologisch von der klassischen L. brazi-

liensis differenzieren zu können.

Diese unterschiedlichen serologischen Befunde lassen sich entweder durch die mangelnde Spezifität der Testverfahren oder durch die von ADLER (1963 a-b) vertretene Annahme erklären, daß die Stämme von L. mexcana, L. braziliensis und L. tropica sowohl gemeinsame als auch spezifische Antigene besitzen, wobei gelegentlich auch Stämme desselben Infektionstypus Unterschiede in den serologischen Reaktionen zeigen. So fanden CONVIT und KERDEL-VEGAS (1965), daß der Erreger der diffusen Hautleishmaniase im Immunofluoreszenztest zwar eine Kreuzreaktion mit dem Serum von Espundia-Patienten zeigte, mit homologem Serum jedoch eine Reaktion vermissen ließ.

A. ART - SPEZIFITÄT

Die zuvor dargestellten Unterschiede im klinischen Bild und im immunologischen Verhalten haben dazu geführt, die einzelnen Krankheitsformen der südamerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniasen verschiedenen Erreger-Arten zuzuordnen: Von L. braziliensis wurden von einigen Autoren L. mexicana, der Erreger des Chiclero-Ulcer, und L. pifanoi, der Erreger einer ätiologisch noch nicht sicher abgrenzbaren diffusen Hautleishmaniase, abgetrennt.

I. MORPHOLOGIE UND VERHALTEN DER ERREGER IN KULTURMEDIEN

Die bis heute gültige Klassifikation der Organismen beruht auf morphologischer Grundlage. In strenger Anwendung dieses Verfahrens müßten, wie KIRK (1949) betont, alle Leishmania-Erreger als eine einzige Spezies beschrieben werden. Sie lassen weder licht- noch elektronenoptisch einen Unterschied erkennen.

Nur CONVIT und seine Mitarbeiter (1959) sind der Ansicht, daß der Erreger der diffusen Hautleishmaniase mit 5 - 7 µ größer ist als die anderen Erreger, deren Länge 3 - 4 µ beträgt. Bei einigen Leishman-Donovan-Körpern - also der eigentlich geißellosen intrazellulären Form der Leishmanien - sahen sie im Elektronenmikroskop eine Geißel, die über den Rand des Parasiten deutlich hinausragte (CONVIT und KERDEL-VEGAS, 1965). Das entsprechende Untersuchungsmaterial stammte aus Wunden der diffusen Hautleishmaniase, deren Erreger 1962 von MEDINA und ROMERO als neue Spezies, L. pifanoi klassifiziert worden war.

Interessanterweise will auch bereits ESCOMEL (1913) bei Differenzierungsversuchen mit dem Lichtmikroskop Leishmaniaformen mit einer kurzen Geißel gesehen haben, und zwar in 3 Fällen von Hautleishmaniase, die er klinisch von der Espundia unterscheiden konnte.

Bei Vergleichen von L. mexicana mit L. braziliensis und L. tropica stellte ADLER (1963, a) Wachstumsunterschiede fest, nachdem er die Kulturmedien, in denen die Stämme als begeißelte Leptomonasformen gehalten wurden, mit den entsprechend homologen und heterologen Immunseren von Kaninchen be-

schickt hatte: Bei den höchsten Konzentrationen (1 : 5 und 1 : 10) des jeweiligen homologen Serums fanden sichnicht mehr freie Leptomonasformen, sondern nur ein gelappter, polynukleärer und blepharoplastenreicher Zellverband zusammen mit einzelnen geißellosen Erregerzellen. In mittleren Serumkonzentrationen (über 1 : 10 bis 1 : 50) konnte dann die Entwicklung von Geißeln verfolgt werden. Dabei erschienen über 10 Tage alte Zellverbände in verschiedene Abschnitte geteilt, in denen sich jweils begeißelte und unbegeißelte Zellformen fanden, was bei L. braziliensis besonders ausgeprägt war. Mit noch niedrigeren Serumkonzentrationen (bis 1 : 2000) stieg die Zahl der freibeweglichen Leptomonasformen und die Zellverklumpungen wurden kleiner, bis endlich ein normales Kulturwachstum erreicht wurde. Während aber L. tropica in Konzentrationen des homologen Serums von 1 : 2000 normales Wachstum und in Konzentrationen von 1 : 5 bis 1 : 50 überhaupt keine Leptomonasformen zeigte, entwickelten L. mexicana und L. braziliensis in diesem für sie heterologen Serum bereits bei hohen Konzentrationen von 1 : 50 bis 1 : 5 zahlreiche begeißelte Stadien. Dadurch konnte zunächst einmal L. tropica von L. braziliensis und L. mexicana unterschieden werden. In ähnlicher Weise entwickelte L. braziliensis in homologem Serum (1 : 50 bis 1 : 5) nur syncitiale Wachstumsformen und keinerlei Leptomonasformen, während in demselben Serum L. mexicana und L. tropica - selbst in der Konzentration 1 : 5 - neben dicht gepackten Klumpen von begeißelten und unbegeißelten Formen auch lockere Gruppierungen von begeißelten Stadien zeigten. Entsprechende Resultate ergaben Immunseren gegen L. mexicana, die mit L. braziliensis und L. tropica getestet wurden.

In der Gewebekultur - also bei Züchtung der Parasiten in der Leishmaniaform - ist eine Differenzierung der südamerikanischen Hautleishmaniasen nur begrenzt möglich. Da es sich um intrazelluläre Parasiten des Retikulo-endothelialen Systems handelt, erweisen sich fibroblastenreiche Zellkulturen für Leishmania-Leptomonaden der verschiedenen Stämme sehr empfänglich (GLEIBERMANN und BELOVA, 1964). Nur mit dem Erreger der diffusen Hautleishmaniase sollen auch Züchtungsversuche auf Blutgagar gelungen sein (CONVIT et al., 1959). Hingegen gewöhnt sich dieser Erreger auf die Dauer schlecht an Gewebekulturen: Die ersten Kulturen können noch parasitenreich sein, dann aber nehmen die Erreger bald zahlenmäßig ab und verschwinden oft völlig (MEDINA und ROMERO, 1962). Während nun die Mehrzahl der L. braziliensis-Stämme, die sich alle gut in Gewebekulturen vermehren und halten, bereits nach 3 bis 4 Passagen stark an Virulenz einbüßen, bleibt die Infektionskraft des Erregers der diffusen Hautleishmaniase sehr viel länger erhalten. So konnten nach 26 Monaten mit der 69. Passage eines derartigen Stammes noch Hamster infiziert werden.

II. XENO-DIFFERENZIERUNG

Ein Versuch zu einer Unterscheidung der Hautleishmaniasen auf biologischer Basis ist die Xeno-Differenzierung, welche 1913 von BRUMPT eingeführt wurde (KIRK, 1949). Dabei verfolgt man die unterschiedliche Entwicklung der Parasiten in bestimmten Phlebotomus-Arten, die zuvor an Leishmania-Patienten gesogen haben. Auch NICOLI (1963) befürwortete eine Klassifikation der Leishmanien nach dem Verhalten der Parasiten in den Überträgern. SCHNEIDER und HERTIG (1966) konnten allerdings zeigen, daß Phlebotomus trapidoi der Wirt verschiedener Leishmania-Stämme ist.

III. HISTOLOGISCHES BILD

Leishmanien entwickeln sich im Säugetierwirt nur in Zellen mesodermalen Ursprungs. Das typische histiozytäre Granulom der Haut bei Infektion mit Leishmanien enthält Makrophagen, die unbegeißelte Leishmanien, die sogenannten Leishman-Donovan-Körper, einschließen. Es ist aber schwierig, den direkten Parasitennachweis zu führen, besonders bei der Espundia und dem Chiclero-Ulcer.

In alten mexicana-Wunden sind die Parasiten auch nach langer Suche kaum noch aufzufinden (BIAGI, 1953 b; TORRES, 1953), während die Erreger der diffusen Hautleishmaniase zahlreich in den Wundpräparaten anzutreffen sind und sogar nach Aderlaß im venösen Blut beobachtet werden (CONVIT et al., 1959). Mit der relativen Häufigkeit des Erregers bei der diffusen Hautleishmaniase geht einher, daß hier im Gegensatz zur Espundia und Chiclero-Ulcer eine sekundäre Ansammlung von Plasmazellen und Lymphozyten nach der primären Histiozytenvermehrung am Invasionsort fehlt. Gerade auf diese spätere massive Infiltration von Plasmazellen und Lymphozyten erfolgt aber bei der L. braziliensis- und L. mexicana-Infektion eine schnelle Verminderung der Leishman-Donovan-Körper (CONVIT et al., 1959).

Im Histiozyten ruft L. mexicana einen Girlandeneffekt an der Peripherie der Zelle hervor. Dabei wird der Histiozytenkern auf die andere Seite gedränkt oder völlig eliminiert (LAINSON und STRANGWAYS, 1963).

IV. TEMPERATUREFFEKTE

ALMEIDA (1953) fiel bei der Untersuchung von 497 Fällen südamerikanischer Haut- und Schleimhautleishmaniase - ohne daß er genaue Differenzierungen getroffen hatte - auf, daß Läsionen vor allem an Nase, Knie, Ellenbogen, Unterarm und am Gesicht, aber auch am Pharynx besonders häufig anzutreffen waren, also - von der letzten Lokalisation abgesehen - besonders an Stellen, an denen die Körpertemperatur relativ niedrig ist.

Nach Beobachtungen von LEMMA und SCHILLER (1964) wird in vitro die Transformation der begeißelten Leptomonasform der Leishmaniaparasiten in die unbegeißelte Leishmaniaform durch einen Temperaturanstieg auf 34° C ausgelöst. Da andererseits alle Leptomonasformen bei 40° C in 15 - 20 Minuten abgetötet werden und schon Temperaturen über 37° C die Vermehrung der Parasiten verhindern (GREENBLATT und GLASER, 1965), könnte die Vermutung ALMEIDAs zutreffen, daß hohes Fieber die Parasiten abtötet.

Möglicherweise ist die Temperaturempfindlichkeit von L. mexicana besonders groß und bietet damit die Erklärung für die auffällige Lokalisation der Läsionen am äußeren Ohr in 90 % der Fälle.

V. ART - BESCHREIBUNG ANHAND KLINISCHER VERLAUFSFORMEN

1. Espundia

Nach der Erstbeschreibung von Leishmania braziliensis als Erreger der südamerikanischen Haut- und Schleimhautleishmaniase durch VIANNA (1911) glaubten LAVERAN und NATTAN-LARRIER (1912), daß die Verwandtschaft dieser Spezies zu L. tropica zu eng sei, um die Aufstellung einer eigenen Art zu rechtfertigen, und schlugen deshalb den Namen L. tropica var. americana vor. Sie maßen also dem bösartigen Verlauf der Erkrankung und dem Befall der Schleimhäute keine artbestimmende Bedeutung zu. Heute wird jedoch dem Erreger der bösartigen Espundia der Status einer eigenen Spezies, L. braziliensis, allgemein zuerkannt (PESSOA, 1961).

2. Das sogenannte Chiclero-Ulcer

BIAGI schlug 1953 vor, den Erreger des typischen Chiclero-Ulcer von dem Erreger der Espundia abzutrennen, da es sich um eine biologisch von L. braziliensis unterschiedliche und herditär stabile Rasse handle. Die Teiladaption des Parasiten an die Haut und den Knorpel des Ohres, das Fehlen eines Schleimhautbefalls und der chronische Infektionsverlauf mit Tendenz zur Spontanheilung wurden von ihm als ausreichende Merkmale für eine Differenzierung angesehen. Weiterhin beschränkt sich das Vorkommen des Chiclero-Ulcer auf ein engumschriebenes Gebiet: Südost-Mexico, Guatemala und Belize (Brit. Honduras).

Unter Berücksichtigung unitarischer Gesichtspunkte zog es BIAGI zunächst vor, alle Hautleishmaniasen der Spezies L. tropica zuzurechnen und sie dann wie FLOCH und SUREAU (1952) in Subspezies einzuteilen, soweit sie durch bemerkenswerte Unterschiede gekennzeichnet sind. Der Erreger des Chiclero-Ulcer wurde bis 1960 von BIAGI als L. tropica mexicana bezeichnet, doch erkannte er ihm später (BIAGI et al., 1960) Spezies-Charakter zu und nannte ihn dementsprechend L. mexicana. GARNHAM und LEWIS (1959) sprachen dagegen zunächst von L. braziliensis mexicana, bis sie sich 1962 ebenfalls der Klassifikation von BIAGI anschlossen.

3. Leishmaniasis tegumentaria diffusa - Disseminierte Hautleishmaniase

Seit langer Zeit wird unter dem Namen "uta" eine nodöse Form der südamerikanischen Hautleishmaniase wegen des fehlenden Schleimhautbefalls vom klinischen Bild der Espundia unterschieden und als Leishmaniase eigener Art betrachtet (L. peruviana, VELEZ, 1913). Vom Chiclero-Ulcer läßt sie sich durch ihr unterschiedliches Antigenverhalten (SCHNEIDER und HERTIG, 1966) und den fehlenden Ohrbefall abgrenzen (PESSOA, 1961).

FLOCH stellte 1947 fest, daß es in Guyana und einigen zentralamerikanischen Gebieten eine Hautleishmaniase gibt, die ebenfalls vom Chiclero-Ulcer und von der Espundia unterschieden ist. Sie weist nur eine geringe Tendenz zum Befall der Nasenschleimhaut auf und verläuft gutartig. Insbesondere ist der Rachen nie betroffen. Das Krankheitsbild wurde unter dem Namen "pian bois" und "leishmaniose forestière américaine" beschrieben (FLOCH und SUREAU, 1953). Der Erreger wurde daraufhin als eine eigene Subspezies, "L. tropica gayanensis", angesehen (FLOCH, 1954).

Auch CONVIT und LAPENTA beschrieben 1948 einen Fall von Hautleishmaniase

ohne Ohr- und Schleimhautbefall, wobei eine große Ähnlichkeit mit dem lepromatösen Typ der Lepra auffiel, da die Haut sehr diffus befallen war. Bei BARRIENTOS (1948) findet sich eine ähnliche Beschreibung. MAYER und seine Mitarbeiter (1949) begannen daraufhin Tierversuche mit den entsprechenden Erregern. Durch subcutane Inokulation konnten sie leicht leishmanienreiche Knoten an der Schwanzbasis von Ratten erzeugen, während Versuche einer intraperitonealen oder intravenösen Beimpfung mit diesen Leishmania-Parasiten scheiterten. Bis 1959 beobachteten CONVIT et al. eine Reihe von Fällen einer solchen diffusen Hautleishmaniase am Menschen.

MEDINA und ROMERO sahen den Erreger als eine neue Subspezies an wegen des von der Espundia unterschiedlichen klinischen Bildes und prägten 1959 den Namen L. braziliensis pifanoi. Bis 1962 beobachteten sie zahlreiche weitere Fälle mit dem Ziel, Unterschiede im Verlauf der diffusen südamerikanischen Hautleishmaniase gegenüber der Espundia festzustellen (vgl. das Kapital "Klinische Erscheinungsformen"). Dieses führte dazu, daß sie dem Erreger Spezies-Charakter zuerkannten und ihn L. pifanoi benannten. Allerdings stellten sie nur diejenigen Eigenarten des Erregers heraus, die ihn von L. braziliensis unterschieden und berücksichtigten nicht im Vergleich L. mexicana (MEDINA und ROMERO, 1962).

Die von ihnen durchgeführte intraperitoneale Beimpfung von Hamstern mit Millionen von Parasiten des Erregertyps "L. pifanoi" führte zwischen dem 20. und 60. Tag zwar zu einer vaginalen und testikulären Invasion, jedoch fanden sich in Leber und Milz nur ganz selten vereinzelte Parasiten. Die entzündliche Reaktion fehlte dabei völlig oder war nur sehr diskret. Im Vergleichsversuch mit L. braziliensis kam es zu einem viel ausgeprägteren Befall von Vagina und Testes, Leber und Milz. CONVIT und KERDEL-VEGAS (1965) konnten an Hamstern, Mäusen und Eichhörnchen überhaupt keinen visceralen Befall mit L. pifanoi provozieren. Die Haut der Versuchstiere bot ein Bild, das dem der menschlichen Erkrankung sehr ähnlich war.

VI. VORGESCHLAGENE EINTEILUNG DER ERREGER DER SÜDAMERIKANISCHEN HAUTLEISHMANIASEN

Zur Frage der Spezies-Differenzierung vertritt FLOCH (1954) die Ansicht, daß es auf dem amerikanischen Kontinent drei unterschiedliche Subspezies von L. tropica gibt:

1. L. tropica braziliensis, den Espundia-Erreger, dann
2. L. tropica guyanensis mit geringer Tendenz zu Mucosabefall und
3. L. tropica mexicana, den Erreger des Chiclero-Ulcer.

Während sich auch für FLOCH L. tropica klar von L. donovani abtrennen läßt, erscheint ihm eine Spezies-Trennung von L. braziliensis und L. tropica etwas fragwürdig. Wie DUBOIS und VON DEN BERGHE (1947) hält er den Unterschied zwischen Hautleishmaniasen der alten und der neuen Welt nur für relativ, wenngleich der Mucosabefall in Südamerika die Benennung einer Unterart rechtfertigt. Der Erreger der Orientbeule wäre dann L. tropica tropica zu benennen. Auch BIAGI (1953 d) hatte den Erreger der Espundia als L. tropica braziliensis klassifiziert.

PESSOA (1961) andererseits hält alle Erreger, die in Südamerika ein von der Espundia unterschiedliches klinisches Bild hervorrufen, für Subspezies von L. braziliensis. Er teilt die Hautleishmaniasen in zwei Hauptgruppen ein: Fälle mit Schleimhautbefall und solche ohne Schleimhautbefall. Beide Gruppen werden wieder in gut- und bösartige Verlaufsformen unterteilt.

Die bösartige Form der ersten Gruppe - also mit Schleimhautbefall - wird durch L. braziliensis hervorgerufen, die gutartige durch L. braziliensis guyanensis. Die letztere Form ist deswegen als gutartig zu bezeichnen, weil nur etwa 5 % der Fälle einen Befall der Schleimhaut aufweisen; und zwar ist stets nur die Nasenschleimhaut, nie jedoch der Rachen betroffen.

Die zweite Hauptgruppe - ohne jeglichen Befall von Schleimhäuten - umfaßt drei weitere Subspezies von L. braziliensis: Der Erreger des relativ benignen Chiclero-Ulcer wird L. braziliensis mexicana benannt. Die papulöse, vornehmlich in den Anden auftretende "uta" wird als gutartig angesehen und erhält den eigenen Erreger L. braziliensis peruviana zugeteilt, während die ausgesprochenen diffuse Form der südamerikanischen Hautleishmaniase ohne Ohr- und Schleimhautbefall als bösartig betrachtet wird. Ihr Erreger wird L. braziliensis pifanoi benannt.

GRANELLI (1964) hält es für logischer, statt der alten Einteilung in verschiedene Arten die Existenz verschiedener Stämme einer einzigen zoologischen Spezies anzunehmen, die sich in ihrer Pathogenität und klinischer Manifestation unterscheiden. Danach verursachen Leishmania-Stämme mit minimaler Virulenz das Bild der Orientbeule, die am Ort der Inokulation entsteht. Stärker virulente Stämme der südamerikanischen Hautleishmaniase führen zu Schäden an den Schleimhäuten von Nase, Mund und Rachen. Die Stämme mit stärkster Virulenz schließlich, die sehr schnell vom Ort der Inokulation aus die inneren Organe erreichen, rufen das Bild der visceralen Leishmaniase hervor, wobei die individuel-

le Widerstandskraft des Organismus eine wichtige Rolle spielen soll.

KIRK (1949) gibt für die Einteilungsversuche der Hautleishmaniasen zu bedenken, daß heute allgemein L. donovani in allen Teilen der Welt als Erreger der Kala-Azar, der visceralen Leishmaniase gilt, während man vor wenigen Jahrzehnten noch glaubte, L. infantum im Mittelmeerraum und L. chagasi in Südamerika als zwei eigene Erregertypen davon abtrennen zu müssen. So sind die Erreger von Hautleishmaniasen, die sich von den klassischen Spezies L. tropica und L. braziliensis in ihrem klinischen Bild unterscheiden, seiner Ansicht nach nur als Varietäten einer Spezies aufzufassen. Daneben liefert die Tatsache, daß KIRK in 31 von 54 Kala-Azar-Fällen im Sudan auch in der Haut Parasiten fand, ein Argument für die unitarische Betrachtungsweise der Leishmania-Einteilung.

In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung von PACHECO CARTIN et al. (1961) interessant: Bei Leberbiopsien an 173 Patienten, die an südamerikanischer Hautleishmaniase litten, sollen in 12 % der Biopsien leishmaniaähnliche Körper gefunden worden sein. Nach dem klinischen Befund handelte es sich hauptsächlich um diffuse Hautleishmaniasen, aber auch um Espundia. Dieses würde die Theorie von LATYSHEV und KRIUKOVA (1953) stützen, die eine Evolution der menschenpathogenen Leishmanien vom viscerotropen Erreger L. donovani über den ruhend viscerotropen Erreger L. tropica zum nicht viscerotropen Espundia-Erreger L. braziliensis postuliert. Da aber in keinem der Fälle mit dem gewonnenen Punktat Kulturen angelegt wurden, ist der Nachweis von Leishmanien in der Leber nicht gesichert.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Einteilung der südamerikanischen Hautleishmaniasen mit Spezies-Charakter der folgenden Erreger erscheint gerechtfertigt:

1. Leishmania braziliensis führt als Erreger der Espundia zu chronisch-progedienter Geschwürsbildung der Haut und zu massivem Befall der Schleimhäute von Nase, Mund und Rachen. Dabei kann es zu Komplikationen durch Sekundärinfektion und zu Verstümmelungen kommen. Die Beteiligung der regionären Lymphknoten ist ausgeprägt. Die Krankheit ist in den feuchtwarmen Waldregionen ganz Südamerikas verbreitet.

2. Leishmania mexicana als Erreger des Chiclero-Ulcer befällt nicht die Schleimhäute. Das klinische Bild ist durch relative Gutartigkeit und die Lokalisation am äußeren Ohr gekennzeichnet. Die Lymphknoten sind kaum beteiligt. Die spontane Heilungstendenz der meist in der Einzahl gefundenen Läsionen ist beim typischen Ohr-Befall ausgesprochen schlecht, bei Befall von anderen Körperstellen jedoch gut. Die Verbreitung der Erkrankung beschränkt sich auf Mexico und dessen unmittelbare südliche Nachbarstaaten.

3. Leishmania pifanoi ist zusammen mit den noch nicht weiter untersuchten und somit als Subspezies von L. braziliensis geltenden Erregern der gutartigen Hautläsionen vom Typ "pian-bois" in den äquatorialen Waldgebieten Guyanas, Panamas und Costa Ricas sowie der "uta" in den trockenen Andenzonen - L. braziliensis guyanensis und L. braziliensis peruviana - der Erreger einer dritten Art der südamerikanischen Hautleishmaniasen: Dabei kommt es - abgesehen von gelegentlichen geringfügigen Infiltrationen der vorderen Nasenschleimhaut im Spätstadium der Infektion - nicht zum Ohr- und Schleimhautbefall. Die Krankheit wird in den äquatorialen Wäldern Venezuelas und im Amazonasgebiet angetroffen.

   Die disseminierte Hautleishmaniase (Leishmaniasis tegumentaria diffusa) fällt als wichtigste Erscheinungsform dieser Gruppe durch die große Anzahl von Läsionen auf, die sich fast über die ganze Haut verteilen können. Die Krankheit verläuft langsam und ohne Tendenz zu spontaner Rückbildung.

Klinisch läßt sich ein papulo-noduläres Bild mit zahlreichen stecknadelkopf- bis kirschkerngroßen, berührungsempfindlichen Knötchen von oberflächlichen, besonders feinen und diffusen Infiltrationen unterscheiden. Außerdem kann ein polymorphes Bild beobachtet werden, bei dem Maculae, Papeln, Knötchen und größere Tumoren zugleich vorhanden sind.

G. LITERATUR

ADDIS, C.J.: Collection and preservation of sandflies (Phlebot.) with keys to U.S. species. Trans. Am. Microscop. Soc. (Columbus) 64 (1945), 328 - 332

ADLER, S.: Differentiation of Leishmania brasiliensis from L. mexicana and L. tropica. Rev. Inst. Salubridad Enferm. Trop. (Mexico) 23 (1963 a), 139 - 152

ADLER, S.: A serological comparison between a Leishmania from Phlebotomus martini and strains from kala azar acquired in Kenya. Israel J. Exper. Med. 11 (1963 b), 31 - 34

ADLER, S., A.E. GUNDERS: Immunity to Leishmania mexicana following spontaneous recovery from oriental sore. Trans. Roy. soc. Trop. Med. Hyg. 58 (1964) 274 - 277

ADLER, S., D. NELKEN: Attempts to transfer delayed hypersensivity to Leishmania tropica by leucocytes and whole blood. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 59 (1965), 59 - 63

ALMEIDA, de M.A.: Sobre a localização das lesões secundarias da leishmaniose tegumentar Americana. Brasil-Medico (Rio de Janeiro) 67 (1953), 415 - 419

AMERICAN GEOGRAPHICAL SOC.: World Distribution of Leishmaniases. Atlas of Diseases. (New York) Plate 14 (1954)

BARBOSA, W., M. dos R. SILVA, P.C. BORGES: Informe preliminar sôbre a leishmaniose tegumentar americana em Goiás. Rev. Goiana Med. (Goiania, Brasil) 11 (1965), 1 - 9

BARRIENTOS, L.P.: Um caso atipico de leishmaniose cutaneomucosa (Espundia). Mem. Inst. Oswaldo Cruz (R. de Janeiro) 46 (1948), 415 - 418

BELDING, D.L.: Textbook of Clinical Parasitology. 2nd edit. N.York 1952

BERBERIAN, D.A.: Cutaneous Leishmaniasis (oriental sore). Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 49/50 (1944), 433/234

BIAGI, F., F.: Intradermo reacciones con leishmanina en Escarcega, Camp. (Mex.) Medicina (Mexico) 33 (1953 a), 255 - 260

BIAGI, F., F.: Sintesis de 70 historias clinicas de leishmaniasis tegumentaria de Mexico (ulcera de los chicleros). Medicina (Mexico) 33 (1953 b) 385 - 396

BIAGI, F., F. Notas terapeuticas sobre la leishmaniasis tegumentaria mexicana. Medicina (Mexico) 33 (1953 c), 435 - 438

BIAGI, F., F.: Algunos comentarios sobre la leishmaniasis y sus agentes etiologicos. Leishmania Tropica Mexicana, nueva subespecie. Medicina (Mexico) 33 (1953 d), 401 - 406

BIAGI, F., F.: La leishmaniasis tegumentaria mexicana y algunos datos médico-estadísticos de Escárega, Camp. (Tesis) - (Mexico) 1953 e

BIAGI, F., A.M. de BIAGI, F. BELTRAN: Phlebotomus flaviscutellatus, Transmisor natural de Leishmania mexicana. Rev. Med. Trop. (Sao Paulo) 9 (1967), 18 - 26

BIAGI, F., F. VARGAS, J. TORRES: Dos nuevos focos de Leishmaniasis cutanea en Mexico. Medicina (Mexico) 40 (1960), 410 - 413

BRAY, R.S., R. LAINSON: The immunology and serology of leishmaniasis. I. The fluorescent antibody staining technique. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 59 (1965), 535 - 544

BUSS, G.: Untersuchungen mit Leishmania-Vakzine. Arch. F. Schiffs- und Tropen-Hyg. (Hamburg) 33 (1929), 65 - 83

CARRERA-COBOS, T.: Anotaciones sobre la Leishmaniosis selvatica Americana o cutaneo-mucosa. Rev. Ecuator. Entem. Parasit. (Quito) 1 (1953), 76 - 90

COELHO, M. de V.: Pesquisas recentes sobre a transmissao de Leishmaniose tegumentar americana. Rev. Bras. Malar. (Rio de Jan.) 16 (1964), 13 - 18

COELHO, M. de V., A.R. FALCÃO: Transmissão experimental de Leishmania brasiliensis. I. Transmissão pela inoculação de triturados de Phlebotomus longipalpis experimentalmente infectados. Rev. Inst. Med. Trop. (Sao Paulo) 4 (1962), 159 - 162
II. Transmissão de amostra mexicana por picada de Phlebotomus longipalpis e de Phlebotomus renei. Rev. Inst. Med. Trop. (Sao Paulo) 4 (1962), 220 - 224

CONVIT, J., C.J. ALARCON, R. MEDINA, O. REYES, F. KERDEL-VEGAS: Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clinica-patologica y parasitaria. Arch. Venezol. Med. Trop. Parasit. Med. (Caracas) 3 (1959), 218 - 251

CONVIT, J., F. KERDEL-VEGAS: Disseminated cutaneous leishmaniasis. Inoculation to laboratory animals, electron microskopy and fluorescent antibody studies. Arch. Derm. (Chicago) 91 (1965), 439 - 447

CONVIT, J., F. KERDEL, O. REYES: Disseminated anergic American leishmaniasis. Report of three cases of a type clinically resembling lepromatous leprosy. Arch. Dermat. (Chicago) 76 (1957), 213 - 217

CONVIT, J., P. LAPENTA: Sobre un caso de Leishmaniasis tegumantaria de de forma diseminada. Rev. Policlin. Caracas, 18 (1948), 153 - 158

CORDERO, F.A.: Leishmaniosis americana. Relato de un caso con lesiones mucocutaneos raras. Rev. Col. Med. Guatemala 2 (1951), 53 - 61

DISNEY, R.H.L.: Visceral involvement with dermal leishmaniasis in a wild-caught rodent in British Honduras. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 58 (1964), 581

DOSTROVSKY, A., F. SAGHER, A. ZUCKERMAN: Isophasic reaction following experimental superinfection of Leishmania tropica. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 66 (1952) 665

DUBOIS, A., L. VAN DEN BERGHE: Leishmaniose cutaneo-muqueuse. Les maladies des pays chauds. Paris 1947, 347

DUXBURY, R.E., E.H. SADUN: Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of visceral leishmaniasis. Am. J. Trop. Med. Hyg. (Baltimore) 13 (1964) 525 - 529

ESCOMEL, E.: Bull. Soc. Path. Exot. (Paris) 6 (1913), 237, zit. nach La leishmaniose americaine et les leishmanioses en Amerique. Bull. Soc. Path. Exot. (Paris) 22 (1929), 35

FEDERLIN, K.: Die Immunfluoreszenz. Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 667 - 670

FISCHER, L., E. REICHENOW: Protozoenkrankheiten, in: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. I/2, 421 - 679, 4. Auflage, Springer-Verlag, (Berlin) 1952)

FLOCH, H.: Leishmaniose forestière. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Fr. Arch. Inst. Pasteur de la Guyane (Cayenne) 1947, no. 151

FLOCH, H.: Leishmania tropica guyanensis n. ssp. agent de la leishmaniose tegumentaire des Guyanes et de l'Amerique centrale. Arch. Inst. Pasteur de la Guyane Fr. (Cayenne) 1954, no. 328

FLOCH, H., P. SUREAU: Quelque considerations sur le "pian-bois" (leishmaniose forestiere americaine). Arch. Inst. Pasteur de la Guyane et du Territoire de l'Inini (Cayenne) 1952, no. 275

FLOCH, H., P. SUREAU: La leishmaniose cutaneo-muqueuse americaine a Leishmania brasiliensis en guyane Française. Ann. Parasit. Hum. Compar. (Cayenne) 1 (1953), 14

FORATTINI, O.P.: Sobre os reservatorios naturais de leishmaniose tegumentar americana. Rev. Inst. Med. Trop. (São Paulo) 2 (1960 a), 195 - 203

FORATTINI, O.P.: Novas observaçoes naturais. (Diptera, Psychodidae). Arq. Hig. Saude Publ. (São Paulo) 25 (1960 b), 209 - 215

FORATTINI, O.P., D. PATTOLI, J. AUN: Algumas observações sobre o comportamento da Leishmania brasiliensis en cães. Arq. Fac. Hig. Saude Publ. Univ. S.P. (São Paulo) 7 (1953) 137 - 155

FORATTINI, O.P., M.R. SANTOS: Novas observações em rgiões endemicas de Leishmaniase Tegumentar Americana nos Estados de São Paulo e Mato Grosso, Brasil. Rev. Clin. São Paulo, 31, (1955) 13 - 20

FORATTINI, O.P., M.R. SANTOS: Nota sobre um foco de leishmaniose tegumentar americana no estado de Mato Grosso, Brasil. Rev. Bras. Malar. e Doenças Trop. (Rio de Janeiro) 1 (1956) 127 - 133

GARNHAM, P.C., D.J. LEWIS: Parasites of British Honduras with special reference to Leishmaniasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 53 (1959), 12 - 40

GLEIBERMAN, S.E., E.M. BELOVA: General morphology of the cytopathogenic effect of Leishmania in tissue cultures. (Moskau) 1964, zitiert nach Trop. Dis. Bull. 62 (1965), 512

GOLDMAN, L.: Types of American cutaneous leishmaniasis-dermatological aspects. Am. J. Trop. Med. (Baltimore) 27 (1947), 561 - 584

GONZALO REYES, G.: Algunos aspectos de la Leishmania observados en el Hospital de San Juan de Dios de Bogota. Rev. Faculd. Med. (Bogota, Columbia) 25 (1957), 371

GRANELLI, U.: Some observations on leishmaniasis. Dermat. Trop. Ecolog. Geogr. (Philadelphia) 3 (1964), 21 - 27

GREENBLATT, C.L., P. GLASER: Temperature effect on Leishmania enriettii in vitro. Exper. Parasit. (New York) 16 (1965), 36 - 32

GUTIERREZ-BALLESTEROS, E.: Leishmaniasis tegumentaria. Primer caso con invasion de la mucosa, diagnosticado en Mexico. Rev. Inst. Salubr. Enf. Trop. (Mexico) 19 (1959), 129 - 134

GVOZDENOVIC, M., E. NIKULIN, N. ZEC, D. KOSORIC, Z. MILADINOVIC: Kala Azar (Leishmania visceralis) with muco-cutaneous lesions. Act. Med. Jugoslav. (Zagreb) 15 (1961), 363 - 370

HOARE, C.A.: The epidemiological role of animal reservoirs in human leishmaniasis and trypanosomiasis. Vet. Rev. Annotations, 1 (1965), 62 - 68

JAFFE, L.: Probable polypous form of leishmaniasis of the nose. Pract. Oto-Rhino-Laryng. (Basel) 14 (1952), no. 1, 14 - 18

JESSNER, M.: Wie sind die Aussichten einer Immunisierung gegen Hautleishmaniase und einer Therapie der Erkrankung mit Leishmaniavakzine. Arch. für Schiffs- und Tropen-Hyg. (Hamburg) 31 (1927), 72 - 74

KEAN, B.H.: Cutaneous leishmaniasis on the isthmus of Panama. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 50 (1944), 237 - 238

KELLER, S.: Neuere Untersuchungen über die Immunität bei Protozoeninfektionen (Blut- und Gewebsparasiten) des Menschen. Inaugural-Dissertation (Tübingen) 1964

KIRK, R.: The differentiation and nomenclature of Leishmania. Parasitology (London) 39 (1949), 236 - 273

KOCH, D.A., E.H. WAGNER: The biological relationship of Leishmania and certain herpetomonads. Univ. Calif. Publ. Zool. (Berkeley) 28 (1926), 365 - 386

KOJEVNIKOV, P.V.: Hautleishmaniase (Russ.), Ashkhabad 1942, zitiert nach Trop. Dis. Bull. (London) 40 (1943), 296

LAINSON, R., R.S. BRAY: Leishmania mexicana. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 58 (1964), 94

LAINSON, R., R.S. BRAY: Studies on the immunology and serology of leishmaniasis. II. Cross-immunity experiments among different forms of American cutaneous leishmaniasis in monkeys. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 60 (1966), 526 - 532

LAINSON, R., J.J. SHAW: Studies on the immunology and serology of leishmaniasis. III. On the cross-immunity between Panamanian cutaneous leishmaniasis and Leishmania mexicana infection in man. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 60 (1966), 533 - 535

LAINSON, R., B.A. SOUTHGATE: Mechanical transmission of Leishmania mexicana by Stomoxys calcitrans. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 59 (1965) 716

LAINSON, R., I. STRANGWAYS-DIXON: The epidemiology of dermal leishmaniasis in British Honduras. I. The human disease. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 57 (1963), 242 - 265

LAINSON, R., I. STRANGWAYS-DIXON: The epidemiology of dermal leishmaniasis in British Honduras. II. Reservoir-hosts of Leishmania mexicana among the forest rodents. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 58 (1964), 136-153

LATYSHEV, N.I. A.P. KRIUKOVA: Med. Parasit., (Moskau) 1942, zit. nach Trop. Dis. Bull. (London) 40 (1943), 296

LATYSHEV, N.I., A.P. KRIUKOVA: The genetic relationship between various species of Leishmania. (Moskau) (1953), zit. nach Trop. Dis. Bull. (London) 52 (1955), 522

LAVERAN, A., N. LARRIER: Bull. Soc. Path. Exot. (Paris) 5 (1912), 487 zit. bei PESSOA (1961)

LEMMA, A., E.L. SCHILLER: Extracellular cultivation of the leishmanial bodies of species belonging to the protozoan genus Leishmania. Exper. Parasit. (New York) 15 (1964), 503 - 513

LEON, L.A.: Leishmanias y leishmaniasis (especialmente en America) Edit. Universitaria (Quito) 1957

LEPIAVKA, A.: Observaciones sobre la Leishmaniasis en Mexico Centre y Sud-America. Arch. Mex. Venerol. Derm. (Mexico) 5 (1946), 28 - 35

LOPEZ, C.F., I. LAENDER: A intradermo-reação de Montenegro no diagnostico da leishmaniose tegumentar americana. Brasil.-Medico (Rio de Janeiro) 59 (1945), 41 - 43

HANGABEIRA, O.: Contribuição ao estudo dos flebotomos: Descição dos machos de 24 novos especies. Mem. Inst. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro) 37 (1942), 112 - 218

MAYER, J., J. CONVIT, F. PIFANO: Estudios experimentales con una cepa de Leishmaniasis Tegumentaria deseminada de aspecto lepromatoso. Arch. Venezol. Pat. Trop. Parasit. Med. (Caracas) 2 (1949), no. 2, 183 - 192

MAYER, M., F. PIFANO: Sobre el cultivo de Leishmania brasiliensis en Venezuela e intradermoreacciones con Leishmania antigene. Rev. San. Asist. Social (Caracas) 6 (1941), 281 - 289

MEDINA, R., J. ROMERO: Estudio clinico y parasitologico de una nueva cepa de leishmania. Arch. Venezol. Pat. Trop. Parasit. Med. (Caracas) 3 (1959), 298 - 326

MEDINA, R., J. ROMERO: Leishmania pifanoi n. sp. El agente causal de la Leishmaniasis tegumentaria difusa. Arch. Venezol. Pat. Trop. Parasit. Med. (Caracas) 4 (1962), 349 - 353

MERCADAL PEYRI, J.: Primeras experiencias dermatologicas espanolas sobre la reaccion de Montenegro. Rev. Iberica de Parasit. 11 (1952), 47 - 59

MONTENEGRO, J.: A cuti-reação na Leishmaniose. Ann. Fac. Med. (Sao Paulo) 1 (1926), 323 - 330

NAUCK, E.G.: Lehrbuch der Tropenkrankheiten, Stuttgart, E. Thieme Verlag, 1962, 2. Auflage und 1967, 3. Auflage

NAVARRETE, A.F., F. BIAGI F.: Leishmaniasis cutánea. Especificidad de la reacción intradérmica de Montenegro. Prensa. Med. Mexicana (Mexico) 25 (1960), 2 - 4

NERY-GUIMARAES, F.: Estudo de un foco de Leishmaniose muco-cutanea na Baixada Fluminense (Estado de Rio de Janeiro). Mem. Inst. Oswaldo Cruz (Rio d.J.) 53 (1955), no. 1, 1 - 11

NICOLI, R.M.: La genre Leishmania R. Ross, 1903. Bull. Soc. Path. Exot. (Paris) 56 (1963), 408 - 416

ORTIZ, C.I., L.E. PARDO: Presentacion de un caso de leishmaniasis tegumentaria multiple conlesiones lepromatoides. Bol. Lab. Clinica "Luis Razetti" (Caracas) 15 (1949), 320 - 324

OVARES, I.C., R. PIEDRA, F. QUIROZ: Investigaciones sobre la leishmaniasis cutanea. Rev. Med. Costa Rica (S. Jose) 14 (1947), 105 - 113

PACHECO CARTIN, M., R. CESPEDES FONSECA, H. CALDERON: Leishmaniasis cutánea. Lesiones hepáticas concomitantes estudados en biópsia con aguja de Vim Silverman. Resultados terapeúticos con Repodral y Pirimetamina. Análisis de 173 Casos. Acta Med. Costarricense (S. Jose) 4 (1961), 3 - 23

PESSOA, S.B.: Indices de disseminação da Leishmaniose tegumentar em algumas zonas novas do Estado de São Paulo. Rev. Bio. Higiene (São Paulo) 11 (1941), 1 - 9

PESSOA, S.B.: Classificação das Leishmanioses e das espécies do gênero Leishmania. Arq. Hig. Saúde Públ. (S. Paulo) 26 (1961) 41 - 50

PESSOA, S.B., M.P. BARRETTO: Contribuição para o estudo da immunidade da leishmaniose tegumentar americana. 1 Reunião Anual dos Dérmato-Sifilógrafos Brasileiros, R. de Jan., 26 - 28 Sept., 1944. Rio de Janeiro (1945), 137 - 151

PESSOA, S.B., M.P. BARRETTO: Tipos de exploração do solo como fator de incidência da leishmaniose tegumentar americana. Brasil-Medico (Rio de Janeiro) 60 (1946), 305 - 309

PESSOA, S.B., F.A. CARDOSO: (1942) zit. bei ROTBERG, 1952

PIFANO, F.: La leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Arch. Venezol. Pat. Trop. Parasit, Med. (Caracas) 1 (1949), 170 - 182

PIFANO, F.: Algunos aspectos de la patologia comparada geografica da la leishmaniasis tegumentaria en el tropico americano. Bull. Soc. Path. Exot. (Paris) 53 (1960), 510 - 517

PIFANO, F.: La evaluacion de la leishmaniasis tegumentaria americana en el valle de Aroa, Estado YARACUY, mediante el indice alergico. Arch. Venez. Med. Trop. Parasit. (Caracas) 4 (1962), 25 - 35

PIFANO, F., A. ALVAREZ, I. ORTIZ: La ecologia, en condiciones naturales y de laboratorio, de algunas especies de Phlebotomus de la region de Guatopo, Est. Miranda, Venezuela. Arch. Venez. Med. Trop. Parasit. (Caracas) 3 (1960), 63 - 71

PIFANO, F., A. ALVAREZ, I. ORTIZ: Investigaciones sobre la Leishmaniasis tegumentaria americana en los valles del Tuy, Venezuela. Arch. Venez. Med. Trop. Parasit. (Caracas) 4 (1962), 149 - 155

PIFANO, F., R. MEDINA, M. MEDINA F., M. RÖMER: La Leishmaniasis tegumentaria americana. Rev. Sanid. Asist. Social (Caracas) 19 (1954), 403 - 423

PFANO, F., R. MEDINA, M. MEDINA, F., M. RÖMER: La Leishmaniasis tegumentaria americana. J. Venezol. Ven. Derm. Lepra (Caracas) 1 (1955), 429 - 448

PIFANO, F., J.V. SCORZA: Aspectos immunologicos de la leishmanias que parasitan al hombre, con especial referencia al la Leishmania brasiliensis pifanoi Medina e Romero, 1957. Arch. Venez. Med. Trop. Parasit. Med. (Caracas) 3 (1960), 15 - 30

PUELLO GARCIA, M.: Leishmaniasis. Rev. Faculd. Med. Bogota 17 (1949) 338 - 359

RODRIGUEZ, D.: Los Phlebotomos del Ecuador (Diptera-Psychodidae) I. Consideraciones generales-Descrip. de una nova especie: Phlebotomus composi n. sp. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop. (Guayaquil) 7 (1952), 20

RODRIGUEZ, D., F. ALVILES NUGUE: Algumas observaciones sobre leishmaniasis cutáneo-mucosa en el Ecuador. Rev. Ecuatoriana Hig. Med. Trop. (Guayaquil) 10 (1953), 35 - 58

RODRIGUEZ,CARCILASO, G., E. PERERA ROMERO: Aspectos clinicos de los casos de leishmaniasis hospitalizados en los diferentes servicios del Hospital Vargas. Arch. Hospital Vargas (Caracas) 3 (1961), 325 - 329

ROMAÑA, C., M. CONEJOS, J.E. LIZONDO: Foco de leishmaniosis tegumentaria en Tucumán. An. Inst. Med. Regional, (Tucumán) 3 (1946), 239 - 287

ROTBERG, A.: Contribuição para o estudo da alergia na leishmaniose tegumentar americana. Rev. Hosp. N.S. Aparecida (Rio de J.) 5 (1952), 88

SALES GOMES, L.: A Intradermo-reação de Montenegro na Leishmaniose e outras pesquisas affins. Brasil-Medico (Rio de J.) 53 (1939), 1079 - 1087

SCHNEIDER, C.R., M. HERTIG: Immunodiffusion reactions of Panamanian Leishmania. Exper. Parasit. (New York) 18 (1966), 25 - 34

SCORZA, J.V., I. ORTIZ: On microclimatic conditions of the habitats of certain sandfly species (Diptera, Psychodidae) from Venezuela. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. (Stuttgart) 11 (1960), 433 - 440

SENEKJE, H.A.: Am. J. Trop. Med. (Baltimore) 23 (1953), 53

SHATTUCK, G.C.: Diseases of the Tropics, Appleton-Centr.-Crofts, New York, 1951

SIMONS, R.D.: Handbook of Tropical Dermatology and Medical Mycology, I. Elsevier publ. comp., Amsterdam, 1952

SNOW, J.S., E.M. SATULSKY, B.H. KEAN: American cutaneous leishmaniasis. Report of 12 cases from the canal zone. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 57 (1948), 90 - 101

TAUB, J.: The effect of normal human serum on Leishmania. Bull. Res. Counc. Israel (Jerusalem) 6 E (1956), 55 - 57

TORRES-MUÑOZ, F.: Leishmaniasis cutanea en la region de "Los Tuxtlas" del Estado de Veracruz. Medicina (Mexico) 33 (1953), 241 - 244

VARGAS, L., A. DIAZ-NAJERA: Flebotomos communes a Mexico y a los Estados Unidos. Bol. Ofic. Sanit. Pan-Americana 35 (1953), 494 - 498

VAUCEL, M.: Médicine Tropicale. Paris, Edit. Médicales Flammarion 1952

VIANNA, G.: Sobre uma nova especie de Leishmania. Brasil-Medico (Rio de Janeiro) 25 (1911), 411

WAGNER, E.H.: A skin reaction to extracts of Leishmania tropica and Leishmania infantum. Univ. Calif. Publ. Zool. (Berkeley) 20 (1923), 473 - 488

WILLIAMS, P.: Observations on the phlebotomine sandflies of British Honduras. Ann. Trop. Med. Parasit. (Liverpool) 59 (1965), 393 - 404

WILLIAMS, P., D.J. LEWIS, P.C. GARNHAM: On dermal leishmaniasis in British Honduras. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 59 (1965), 64 - 71

ZELEDON, R., W. HIDALGO, R., H.X. de HIDALGO: Intradermoreacción de Montenegro con antígeno de Strigomonas oncopelti. Nota previa. Rev. Biol. Trop. (San Jose, Costa Rica) 8 (1960), 145 - 146

Herrn Dozent Dr. W. Kretschmar, der mit das Thema überließ und mich stets mit freundlichem Rat unterstützte, danke ich herzlich.

Lebenslauf

Am 30.6.1938 wurde ich, Wolfgang Schlichting, als Sohn des Johannes Schlichting und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schaudt, in Buchloe/Allgäu geboren. Von 1944 bis 1949 besuchte ich in Rosenheim/Inn und Buchloe die Volksschule, von 1949 bis 1953 und, nach einem ersten Aufenthalt in Brasilien, von 1954 bis 1959 das Humanistische Gymnasium in Mindelheim, wo ich im Sommer 1959 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich mein Studium an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Saarbrücken, wechselte aber im Sommer 1960 an die Medizinische Fakultät über. Nach einem zweiten Aufenthalt in Brasilien 1962 und der ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1964 an der Universität Saarbrücken ging ich zur Fortsetzung meines Studiums an die Universität Tübingen, wo ich am 15.2.1968 das ärztliche Staatsexamen bestand.